

Boris Benčina

**Epidemiologija i ekonomski trošak bolesti
uzrokovanih humanim papilomavirusom (HPV)**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija 2, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Petri Turčić na stručnim prijedlozima i susretljivosti tijekom izrade diplomskog rada. Prije svega zahvaljujem bratu na pomoći, strpljivosti, te prijedlozima pri izradi ovog rada, kao i pomoći pri studiranju sa korisnim savjetima.

Zahvaljujem se naročito svojoj obitelji i prijateljima koji su mi uvijek bili potpora tijekom studiranja, a zahvaljujem se i mojoj Betty koja je strpljivo provodila vrijeme uz mene, pružajući mi puno ljubavi.

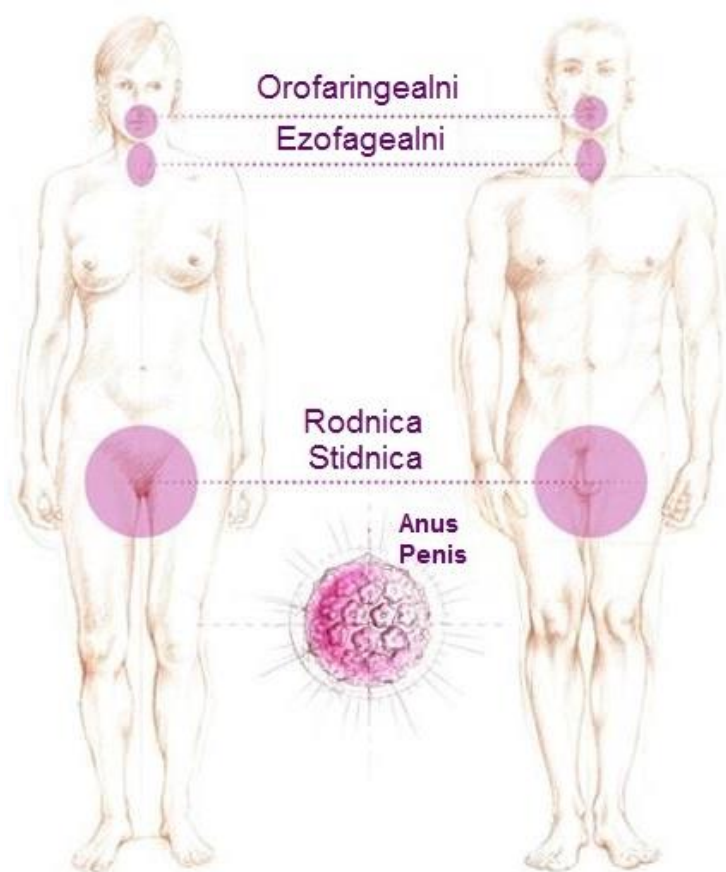
Sadržaj:

1. UVOD	5
1.1 EPIDEMIOLOGIJA	7
1.1.1 Epidemiologija karcinoma cerviksa u svijetu.....	7
1.1.2 Epidemiologija karcinoma cerviksa u Hrvatskoj	9
1.2 ETIOLOGIJA	9
1.2.1 Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a	9
1.2.2 Kofaktori povezani s perzistentnom infekcijom onkogenim tipom HPV-a.....	11
1.2.3 Prevalencija tipova HPV-a kod prekanceroznih lezija	11
1.2.4 Prevalencija tipova HPV-a kod karcinoma cerviksa.....	12
1.2.5 Utjecaj prekanceroznih lezija i karcinoma cerviksa.....	13
1.2.6 HPV onkogeni i geni za supresiju	13
1.3 PATOGENEZA.....	14
1.3.1 Genom HPV-a	14
1.3.2 Ciklus HPV Infekcije	15
1.3.3 Regulacija ulaska u stanični ciklus i proliferacije u nezaraženom i zaraženom.....	16
1.3.4 Progresija do karcinoma cerviksa	17
1.3.5 Citološka i histološka terminologija (CIN I / II / III)	18
1.3.6 Invazivni karcinom cervika	20
1.3.7 Bethesda klasifikacijski sustav	22
1.3.8 Infekcija bazalnih stanica i razgradnja omotača.....	23
1.3.9 Integracija i očuvanje virusnog genoma.....	23
1.3.10 Amplifikacija virusnog genoma	24
1.3.11 Formiranje i otpuštanje virusa	24
1.4 KLASIFIKACIJA I PUTOWI PRIJENOSA HPV-A	25
1.5 NISKORIZIČNI I ONKOGENI TIPOVI	25
1.5.1 Niskorizični tipovi	25
1.5.2 Visokorizični ili onkogeni tipovi	26
1.5.3 Kliničke lezije povezane s HPV infekcijom	26
1.6 PROBIR I DIJAGNOZA.....	29
1.6.1 Otkrivanje i probir na HPV infekciju	29
1.6.2 Citološki probir	30
1.6.3 Vizualni pregled cerviksa nakon premazivanja octenom kiselinom ili Lugolovom otopinom joda	31
1.6.4 Testiranje na HPV	31

1.6.5	Dijagnoza predstadija karcinoma cerviksa	32
2.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	33
3.	MATERIJALI I METODE.....	35
4.	REZULTATI I DISKUSIJA	37
4.1	PREVENCIJA KARCINOMA CERVIKSA	38
4.1.1	Cijepljenje	38
4.1.2	Postupak probira na karcinom cerviksa	41
4.2	LIJEČENJE KARCINOMA CERVIKSA	43
4.2.1	Liječenje predstadija karcinoma cerviksa	43
4.2.2	Liječenje karcinoma cerviksa	45
4.3	TROŠKOVI BOLESTI UZORKOVANIH HPV-om U HRVATSKOJ.....	46
4.3.1	Epidemiološka slika HPV infekcije u Hrvatskoj	46
4.3.2	Troškovi oportunističkog programa probira u RH	47
4.3.3	Troškovi liječenja karcinoma materničnog vrata	49
5.	ZAKLJUČCI.....	50
6.	LITERATURA.....	52
7.	SAŽETAK/SUMMARY.....	60
8.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	63

1. UVOD

Humani papiloma virus (HPV) je virus koji često pogađa muškarce i žene diljem svijeta. 10,4% žena diljem svijeta u svako je doba pozitivno na HPV DNA u cerviksu, 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena zaraze se HPV-om u nekome trenutku svoga života, a svake se godine približno 5-15% žena negativnih na HPV zarazi jednim od visokorizičnih tipova HPV-a (Jung i sur., 2004; Bosch i sur., 2008; Moscicki i sur., 1998; Brown i sur., 2005; Baseman, 2005; Franco i sur., 1999; Richardson i sur. 2003; Munoz i sur., 2004). Najveće opterećenje bolešću povezuje se s karcinomom cerviksa. Utvrđeno je da je infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan uzročnik ne samo karcinoma cerviksa, nego i niza drugih karcinoma (Slika 1) (De Martel i sur., 2012).



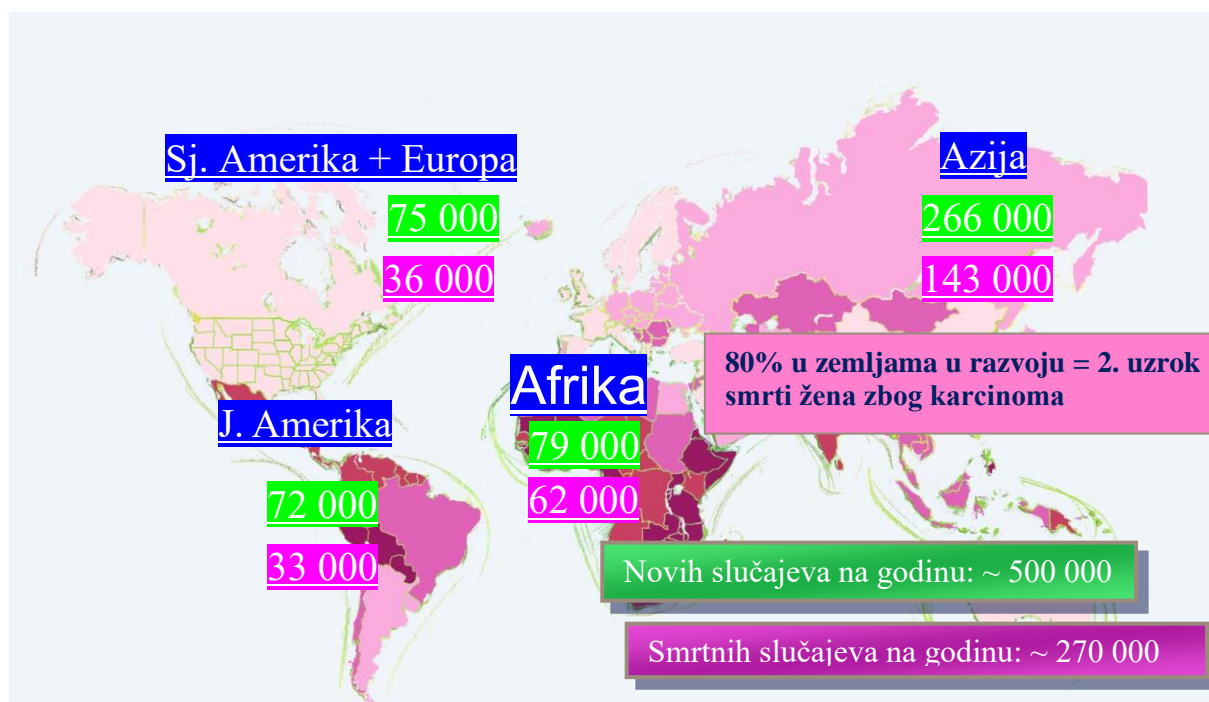
Slika 1: Druge vrste karcinoma koje uzrokuje HPV (De Martel i sur., 2012)

1.1 EPIDEMIOLOGIJA

1.1.1 Epidemiologija karcinoma cerviksa u svijetu

Karcinom cerviksa je bio 3. najčešći oblik karcinoma koji je 2008. pogađao žene diljem svijeta.

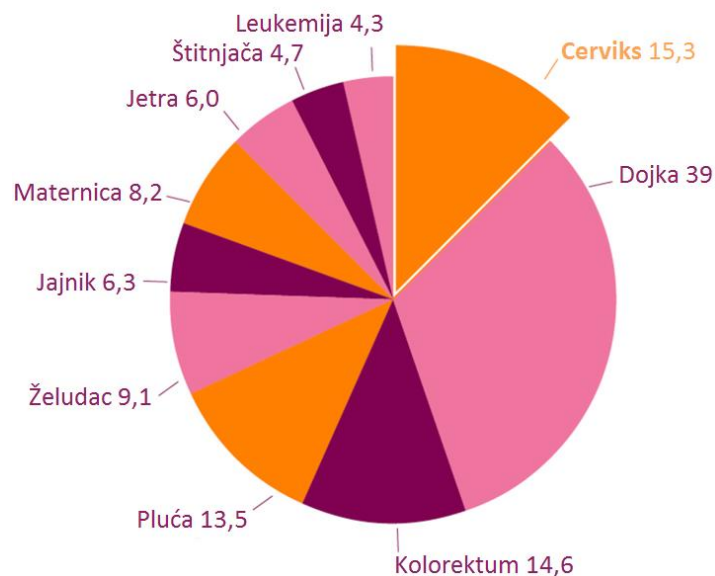
Danas je 2. po učestalosti u svijetu nakon karcinoma dojke i 3. po redu smrtnosti nakon raka pluća kod žena. Svake se godine diljem svijeta zabilježi približno 530 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa. U 2008. godini je od karcinoma cerviksa umrlo približno 270 000 žena diljem svijeta (Forman i sur., 2012). Svake dvije minute u svijetu jedna žena umre od karcinoma cerviksa. U usporedbi s karcinomom dojke, koji je najsmrtonosniji karcinom na svijetu, na svake dvije žene koje umru od karcinoma dojke, jedna žena umre od karcinoma cerviksa (Arbyn i sur., 2008; Forman i sur., 2012).



Slika 2: Incidencija i mortalitet karcinoma cerviksa u svijetu (Forman i sur., 2012)

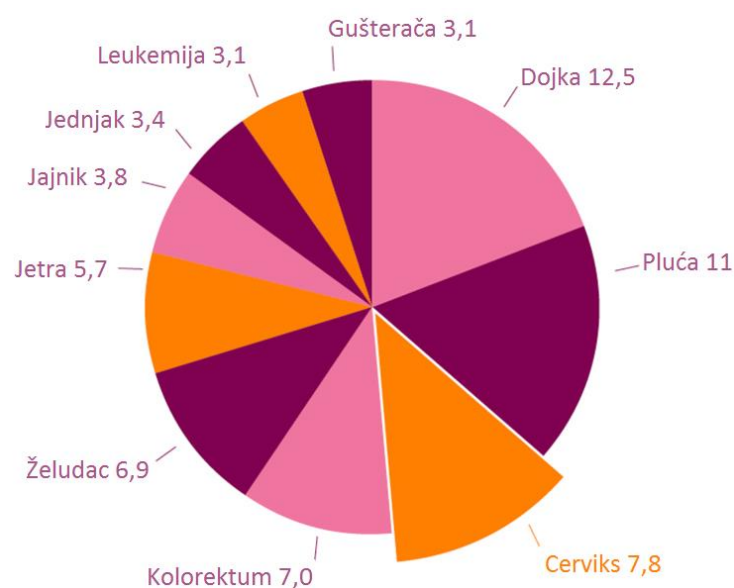
Opterećenje povezano s karcinomom cerviksa je značajno. Globalna dobno standardizirana (statistička vrijednost koja se koristi za kompenziranje razlika u očekivanom životnom vijeku među različitim zemljama) stopa incidencije karcinoma cerviksa iznosi 15,3 na 100 000. Dobno standardizirana stopa smrtnosti iznosi 7,8 na 100 000. Incidencija karcinoma cerviksa se uspoređuje s onom drugih karcinoma diljem svijeta (Slika 3) (www.hpvcentre.net). Stope incidencije i smrtnosti obično su više u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama

(Forman i sur., 2012). U zemljama u razvoju dobno standardizirana stopa incidencije iznosi 17,8 na 100 000, dok je u razvijenim zemljama 9,0 na 100 000.

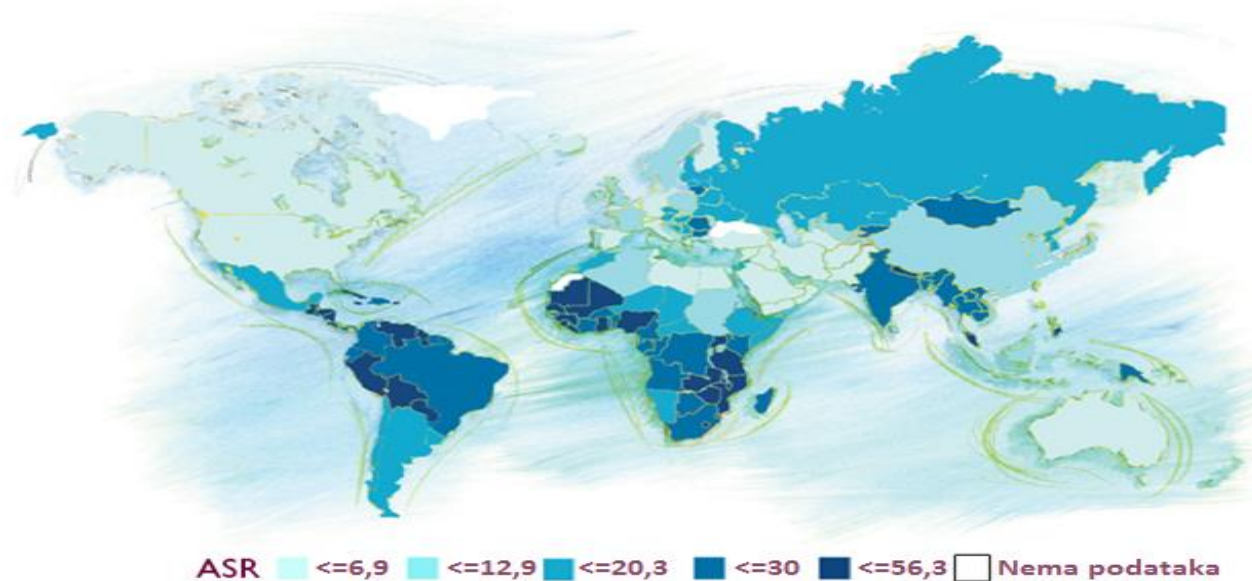


Slika 3: Dobno standardizirane incidencije karcinoma cerviksa (SZO, 2010)

Postoje značajne razlike i u stopama incidencije i u stopama smrtnosti između različitih regija (Slika 5). Približno 59% slučajeva karcinoma cerviksa bilježi se u Aziji. U većini afričkih regija stopa smrtnosti zbog karcinoma cerviksa premašuje 20 na 100 000. U Istočnoj Africi stopa smrtnosti je 25,3 na 100 000, a čak i u regijama s programima probira, poput Sjeverne Amerike i Zapadne Europe, stopa incidencije karcinoma cerviksa iznosi 8,3 odnosno 6,9 na 100 000 (www.cancerscreening.nhs.uk).



Slika 4: Dobno standardizirani smrtni slučajevi karcinoma cerviksa (SZO, 2010)



Slika 5: Globalna incidencija karcinoma cerviksa za sve dobne skupine - dobno standardizirana stopa na 100 000 (SZO., 2010)

1.1.2 Epidemiologija karcinoma cerviksa u Hrvatskoj

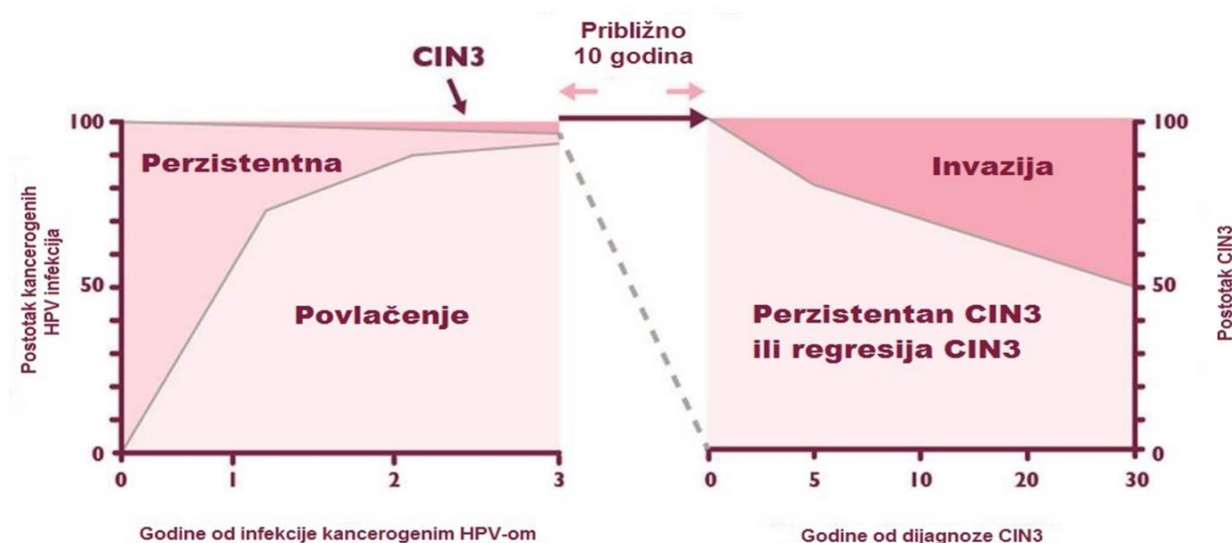
U Hrvatskoj prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2008. godine incidencija ove bolesti je 16,8/100 000 žena. Po učestalosti je na osmom mjestu svih karcinoma u žena. Smrtnost od ove bolesti u RH je 5,0/100 000. Karcinom cerviksa je bolest mlađih žena. Najveća pojavnost je u dobi između 35 i 55 godina. U populaciji žena između 25. i 44. godine, karcinom cerviksa je po pojavnosti na drugom mjestu, odmah iza karcinoma dojke. S obzirom na to da se žene danas sve češće odlučuju za reprodukciju nakon tridesete godine života, možemo reći da ova bolest ozbiljno zadire u ljudsku prokreaciju (Čorušić i sur, 2011).

1.2 ETIOLOGIJA

1.2.1 Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a

Cervikalne abnormalnosti koje mogu prerasti u prekancerozne lezije (prekursori karcinoma). Stvaraju čitav spektar učinaka, od dobroćudnih lezija do onih koje tvore karcinom cerviksa (Burd, 2003; Moscicki, 2005; www.cdc.gov). Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa (Moscicki, 2005; Franco i sur., 2005; Baseman i

sur., 2005). Približno 100% slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta povezuje se s infekcijom onkogenim tipom HPV-a (Bosch i sur., 2008).



Slika 6: Prirodni tijek HPV (Moscicki i sur., 2012)

HPV infekcije mogu se vremenom povući, nakon što domaćinov imuni odgovor ukloni virus iz organizma. Ispitivanja praćenja novostečenih i perzistentnih HPV infekcija među mladim ženama pokazala su da se do polovice infekcija (neovisno o tome jesu li praćene manjim citološkim abnormalnostima ili ne) povuče unutar 6 mjeseci, a približno 90% unutar nekoliko godina nakon zaraze (Slika 6). Medijan vremena potrebnog da bi se povukla infekcija visokorizičnim onkogenim tipom HPV-a (prvenstveno HPV-om tipa 16) značajno je dulji nego kod infekcija niskorizičnim tipovima HPV-a (Moscicki i sur., 2012; Stanley, 2006). U pojedinih žena kod kojih se ne razvije dovoljno snažan imuni odgovor postoji rizik od perzistentne HPV infekcije (Stanley, 2006; Cid-Arregui, 2009). Kod perzistentnih infekcija onkogenim tipovima HPV-a postoji veća vjerojatnost progresije do cervikalnih intraepitelnih lezija visokoga stupnja/CIN3 ili karcinoma cerviksa (Stanley, 2006; Moscicki i sur., 2012), uključujući karcinome pločastih stanica i adenokarcinome. Taj proces obično traje približno 10 godina (Moscicki i sur., 2012). Kod nekih od tih infekcija još može doći do regresije. Dugotrajna perzistencija znači da će se samo u malenom postotku patoloških lezija možda razviti stanične transformacije koje uzrokuju karcinom, dok neke CIN3 lezije nikada neće uzrokovati invaziju (Slika 6) (Tjalma i sur., 2005; Munoz i sur., 1997; Goncalves i Donadi, 2004).

1.2.2 Kofaktori povezani s perzistentnom infekcijom onkogenim tipom HPV-a

Mnogo faktora dolazi u poveznicu s onkogenim tipom HPV-a, a neki od njih su: tip HPV-a (onkogeni naspram niskorizičnoga), varijante HPV-a, genetska predispozicija (genski profil pojedinca), pušenje cigareta - metaboliti nikotina zaostaju u cervikalnoj sluznici pušačica (Franco i sur., 2001) te ima izravan onkogeni učinak (nikotin je kancerogen), imunosupresija (nedovoljan imuni odgovor) - bolesnici s presatkom koji primaju imunosupresive i osobe zaražene HIV-om, primjena oralnih kontraceptiva - dulje od pet godina, veći broj trudnoća (paritet) - rizik od HPV infekcije povećava se s brojem poroda (Franco i sur., 2001), spolno prenosive bolesti - pospješuju HPV infekciju i djeluju kao kofaktori (npr. citomegalovirus (CMV) i herpes simplex virus tipa 2) (Burd, 2003; Moreno i sur., 2002).

Spolna aktivnost jedan je od glavnih faktora rizika za HPV infekciju. Na stupanj rizika zbog spolne aktivnosti može utjecati nekoliko faktora (Jung i sur., 2004) kao što je broj spolnih partnera, početak spolne aktivnosti u ranoj dobi, spolna aktivnost muških partnera, nedavna promjena spolnoga partnera. Korištenje prezervativa također može utjecati na rizik od HPV infekcije (Moscicki, 2005), a jedno je ispitivanje pokazalo da bi obrezivanje muškaraca moglo biti povezano sa smanjenjem rizika od HPV infekcije (Wawer i sur., 2011).

1.2.3 Prevalencija tipova HPV-a kod prekanceroznih lezija

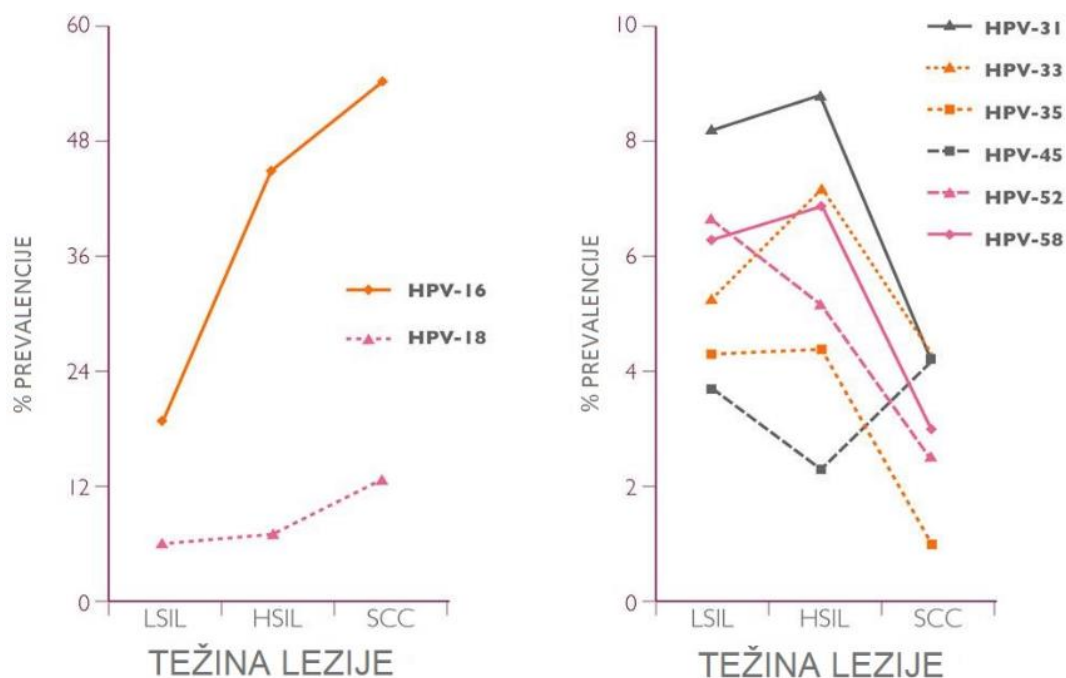
Većina HPV infekcija prolazne je prirode, pa se u 70-90% žena infekcija spontano povlači unutar nekoliko mjeseci do dvije godine (Anhang i sur., 2004; Baseman i sur., 2005; Moscicki i sur., 2006). Ako se imunim odgovorom infekcija ne uspije ukloniti iz tijela ili staviti pod kontrolu, neke od tih infekcija postaju perzistentne i tada u slučaju infekcije visokorizičnim tipovima HPV-a postoji povećana vjerojatnost progresije do cervikalnih intraepitelnih lezija visokoga stupnja ili karcinoma cerviksa. Cervikalna HPV infekcija može dovesti do razvoja morfoloških lezija koje se kreću u rasponu od citološki normalnih nalaza do različitih stadija prekanceroznih lezija (cervikalna intraepitelna neoplazija [CIN] 1., 2. ili 3. stupnja) i invazivnog karcinoma cerviksa (Stanley, 2006; Moscicki i sur., 2012). Kod približno 25% adolescentica i mladih žena se nakon HPV infekcije razvije citološka manifestacija u obliku skvamoznih intraepitelnih lezija niskog stupnja [engl. *low-grade squamous intraepithelial lesions*, LSIL] (Moscicki i sur., 2001). HPV je prisutan u gotovo 100% slučajeva karcinoma cerviksa (Bosch i sur., 2008). Svake godine uzrokuje oko pola milijuna slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta, a približno polovica njih završi smrtnim ishodom (Doorbar i sur.,

2012). HPV tipa 16 i 18 odgovorni su za približno 70% svih slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta (Clifford i sur., 2006; www.cancer.gov).

Neonkogeni ili niskorizični tipovi HPV-a (npr. 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 i 819) mogu uzrokovati prekancerozne lezije niskog stupnja (skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja [engl. *low-grade squamous intraepithelial lesions*, LSIL] ili cervikalnu intraepitelnu neoplaziju CIN I).

Onkogeni ili visokorizični tipovi HPV-a (npr. 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 i 70) mogu uzrokovati i LSIL i skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (engl. *high-grade squamous intraepithelial lesions*, HSIL] ili CIN II / CIN III (Burd, 2003; Moscicki, 2005).

HPV tipa 16 i 18 značajno se češće javljaju kod HSIL-a i karcinoma pločastih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC) nego kod LSIL-a, dok to nije slučaj s drugim tipovima.

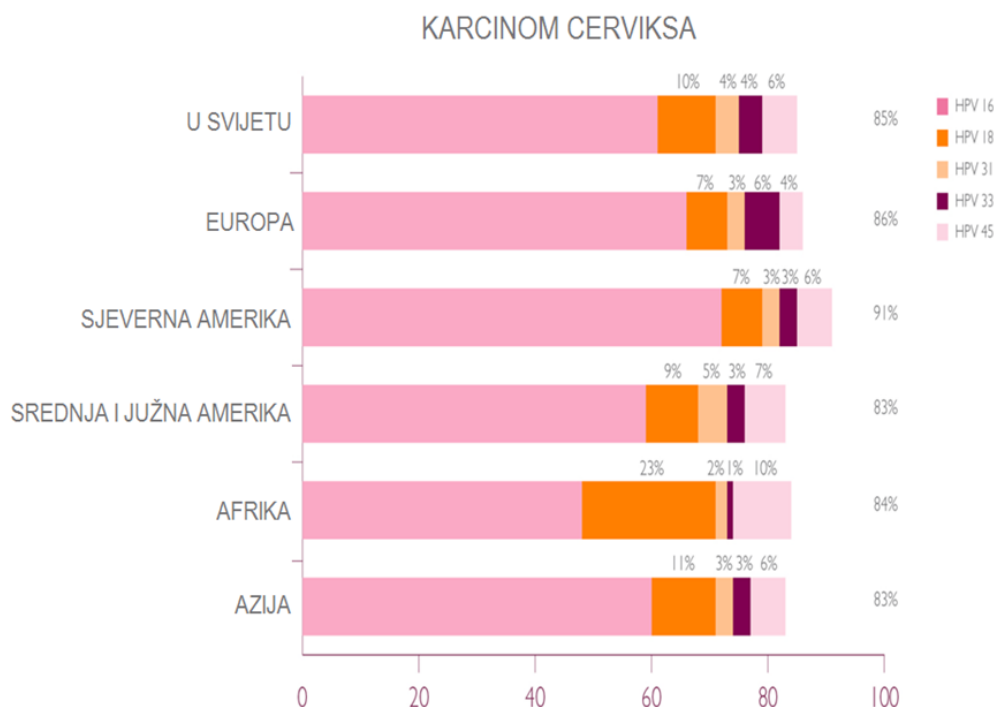


Slika 7: Prevalencija tipa HPV-a kod LSIL, HSIL I SCC (Clifford i sur., 2006)

1.2.4 Prevalencija tipova HPV-a kod karcinoma cerviksa

Karcinom cerviksa uzrokuje infekcija onkogenim tipovima HPV-a (Moscicki, 2005; Franco, 2005; Baseman, 2005). Klasificirano je približno 15 onkogenih tipova HPV-a. Glavni tip koji

se povezuje s karcinomom cerviksa je HPV tipa 16, a slijedi ga HPV tipa 18. Navedeni tipovi HPV-a odgovorni su za više od 70% slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta.



Slika 8: Prevalencija pet najčešćih onkogenih tipova HPV-a (85%) u svim slučajevima karcinoma cerviksa (de Sanjos i sur., 2010)

1.2.5 Utjecaj prekanceroznih lezija i karcinoma cerviksa

Područja kvalitete života vezane uz zdravlje uključuju emocionalno, društveno i spolno funkcioniranje. Čak i rutinski probir (npr. Papa test) može uzrokovati određeno psihološko opterećenje. Otkrivanje cervikalnih abnormalnosti može kod bolesnice izazvati visoku razinu stresa. Kod nekih žena već sama spoznaja da imaju cervikalne abnormalnosti ima ozbiljan emocionalan utjecaj. Dijagnoza, daljnji postupci praćenja i/ili liječenje cervikalnih abnormalnosti i karcinoma cerviksa često imaju ozbiljan negativan utjecaj na kvalitetu ženina života zbog velikog emocionalnog opterećenja, straha, tjeskobe, zabrinutosti i ljutnje, fizičkih oštećenja (npr. ožiljaka, gubitka organa, umora i boli), nuspojava povezanih sa spolnošću i reprodukcijom (npr. smanjen seksualni odgovor, gubitak plodnosti, preuranjena menopauza, atrofija i stenoza rodnice), zabrinutosti oko odnosa s partnerom (Herzog i sur., 2007; Basen-Engquist i sur., 2003; Kitchener i sur., 2006).

1.2.6 HPV onkogeni i geni za supresiju

Geni za supresiju tumora sudjeluju u različitim normalnim staničnim procesima, kao što su:

stanična diferencijacija, obnova DNA, kontrola staničnog ciklusa te apoptoza (Naylor, 2000; www.merriam-webster.com, 2013).

Dva najvažnija gena za supresiju tumora na koje utječu onkogeni tipovi HPV-a su :

p53

Regulira zaustavljanje staničnog ciklusa u G1 fazi, regulira putove obnove DNA, kontrolira apoptozu (Burd, 2003; Naylor, 2000; Cambruzzi i sur., 2005) te je najčešća meta genskih promjena kod karcinoma u ljudi.

Retinoblastomski protein (pRB)

Funkcionira kao kontrolni mehanizam za progresiju staničnog ciklusa (Tjalma i sur., 2005; Naylor, 2000).

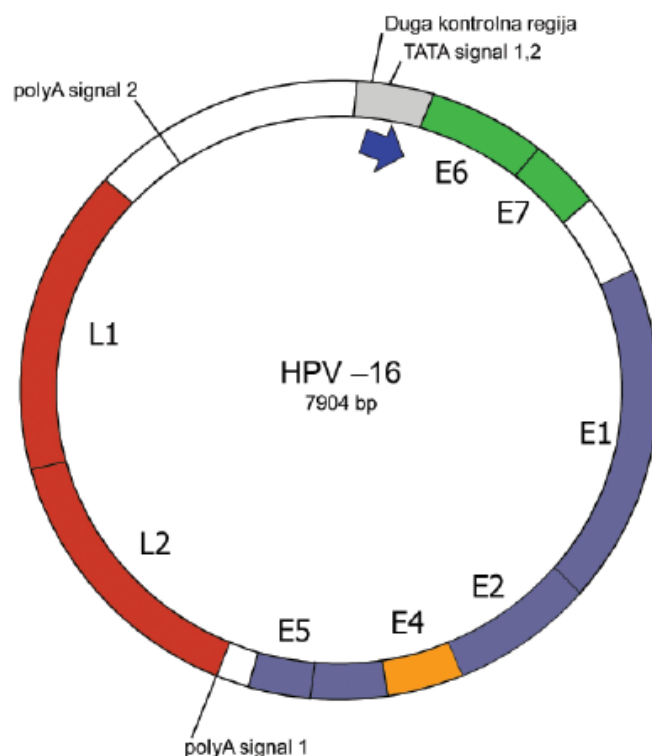
1.3 PATOGENEZA

1.3.1 Genom HPV-a

Genom HPV a sastoji se od kružne dvolančane DNA, koja ima tri regije (Slika 9):

Uzvodna regulatorna regija (engl. *upstream regulatory region*, URR) - poznata je i kao dugačka kontrolna regija (engl. *long control region*, LCR). URR sadrži gene koji omogućuju replikaciju DNA. *Rana regija* virusa sadrži gene koji sudjeluju u virusnoj replikaciji. Dva gena koja najizravniije sudjeluju u onkogenezi su geni E6 i E7. *Kasna regija* - geni u kasnoj regiji sadrže genski kod koji proizvodi strukturne proteine za virusnu kapsidu (ili vanjsku ovojnicu)

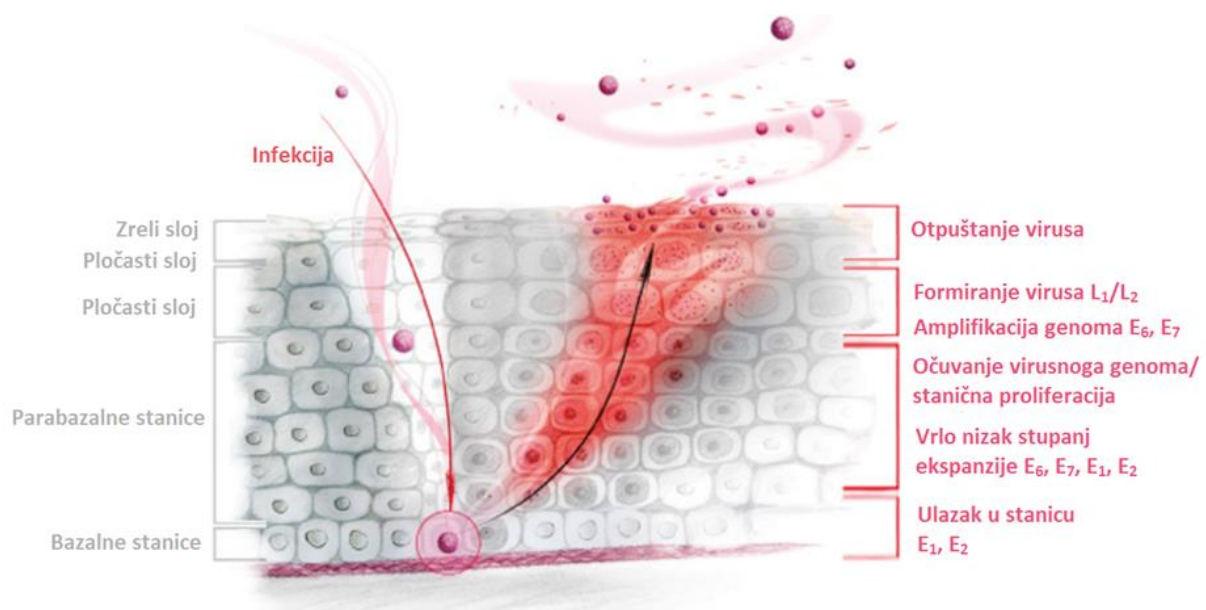
L1 se naziva velikim proteinom kapside, a L2 malim proteinom kapside (Burden EM, 2003).



Slika 9: Prikaz triju regija HPV genoma (Hadžisejdić i sur., 2010)

1.3.2 Ciklus HPV Infekcije

HPV uzrokuje zaraze bazalne stanice stratificiranoga pločastog epitela kroz mikrotraume i abrazije u transformacijskoj zoni. Životni ciklus HPV-a oblikovan je tako da svoj produktivni životni ciklus prilagodi i poveže s programom diferencijacije svoje ciljne stanice – keratocita (Slika 10) (Burd, 2003; Bodily i sur., 2011; Stanley i sur., 2007). Zreli pločasti sloj stratificiranoga pločastog epitela neprekidno se ljušti (deskvamacija) i zamjenjuje novim stanicama koje sazrijevaju, a čiji životni ciklus počinje u bazalnom sloju. Na dnu normalnih stratificiranih pločastih epitela nalazi se samo jedan sloj okruglih bazalnih matičnih stanica pričvršćen za bazalnu membranu (Sellors i sur., 2007). Matične stanice imaju neograničen proliferacijski potencijal i čine rezervne stanice epitela. Kako se normalne bazalne stanice dijele, jedna stanica-kći postaje nova bazalna stanica, dok se druga udaljava od bazalnoga sloja te sazrijeva i tvori parabazalne slojeve ili proliferacijski odjeljak. Parabazalne stanice su aktivne stanice koje se dijele (Bodily i sur., 2011). Kako te parabazalne stanice nastavljaju sazrijevati i diferencirati se, izlaze iz staničnoga ciklusa i ulaze u diferencijacijski odjeljak (pločasti sloj na Slici 10). Na kraju, stanice koje se diferenciraju završavaju proces diferencijacije, što naposljetku dovodi do stanične smrti i deskvamacije (zreli pločasti sloj na Slici 10) (Bodily i sur., 2011; Stanley i sur., 2007; Doorbar, 2005).



Slika 10: Životni ciklus HPV-a (Bodily i sur., 2011)

1.3.3 Regulacija ulaska u stanični ciklus i proliferacije u nezaraženom i zaraženom epitelu

U normalnim stanicama geni za supresiju tumora (p53 i pRB) kontroliraju stanični rast i djeluju s ciljem sprječavanja karcinoma. Ulazak u stanični ciklus i stanična proliferacija odvijaju se samo u bazalnom i parabazalnom staničnom sloju nezaražena epitela. Prisutne su samo niske razine gena p53 (Naylor, 2000).



Slika 11: Nezaraženi epitel (Naylor, 2000)

U epitelu zaraženu HPV-om na gene za supresiju tumora ciljano djeluju onkogeni HPV-a E6 i E7. E7 se vezuje za domaćinov gen pRB i mijenja njegovu funkciju razbijanjem kompleksa između pRB-a i drugih staničnih proteina (npr. E2F) (Slika 12).

E6 se vezuje za domaćinov gen p53 i inaktivira ga. Na taj način može blokirati programirano samouništavanje stanica (apoptozu) koje sadrže abnormalne gene (mutacije) (Slika 12) (Burd, 2003; Bodily i sur., 2011; Naylor, 2000).



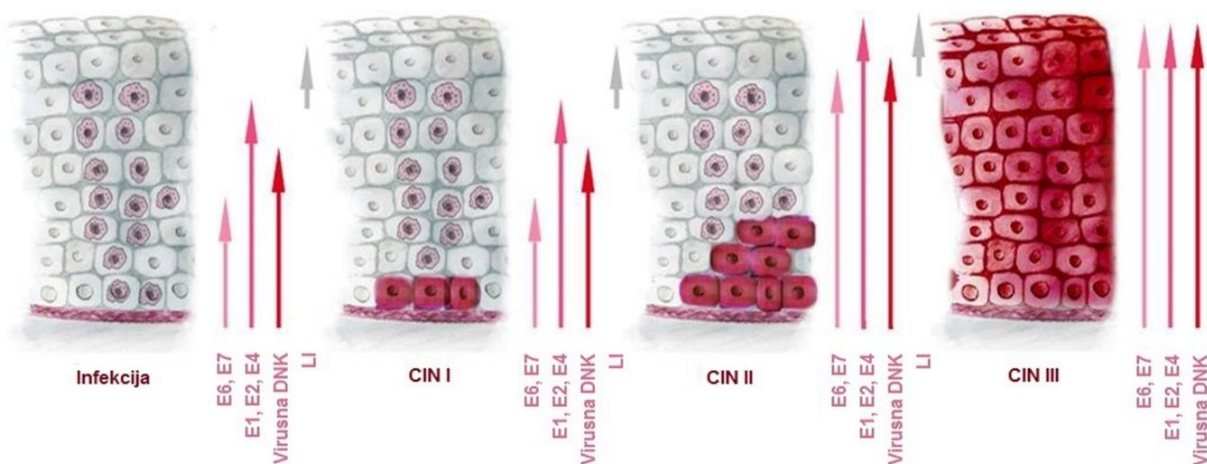
Slika 12: Epitel zaražen visokorizičnim i infekcija niskorizičnim HPV-om (Naylor, 2000)

Ekspresija gena E6/E7 stimulira ulazak u stanični ciklus (ne i staničnu proliferaciju) u gornjim epitelnim slojevima, što omogućuje amplifikaciju genoma. Protein E7 niskorizičnih tipova može vezati i razgraditi člana obitelji proteina pRB, koji kontrolira ponovni ulazak u stanični ciklus u gornjim epitelnim slojevima (Slika 12). Protein E6 niskorizičnih tipova inaktivira određene aspekte funkcije gena p53, ali ne stimulira ubikvitinaciju niti razgradnju ovisnu o proteasomima. Ekspresija gena E6/E7 stimulira ulazak u stanični ciklus i staničnu proliferaciju u donjim i srednjim epitelnim slojevima, što dovodi do neoplazije. Također stimulira stanični ciklus u gornjim epitelnim slojevima kako bi se omogućila amplifikacija genoma. Protein E7 visokorizičnih tipova može vezati i razgraditi članove obitelji proteina pRB koji kontroliraju ponovni ulazak u stanični ciklus u gornjim epitelnim slojevima te ulazak u stanični ciklus u bazalnim slojevima (Slika 12). Protein E6 visokorizičnih tipova stimulira ubikvitinaciju i o proteasomima ovisnu razgradnju gena p53 te tako onemogućuje genom p53 posredovan prekid staničnog ciklusa u proliferativnim slojevima (Slika 12) (Doorbar i sur., 2012)

1.3.4 Progresija do karcinoma cerviksa

Progresija bolesti od početne infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa obično se odvija tijekom mnogo godina, a uključuje tranziciju patoloških lezija iz onih

niskoga stupnja u lezije visokoga stupnja unutar pločastog epitela cerviksa (Slika 13) (Burd, 2003; Sellors i Sankaranarayanan, 2003).



Slika 13: Progresija bolesti (Doorbar i sur., 2012)

1.3.5 Citološka i histološka terminologija (CIN I / II / III)

Postoji niz različitih terminoloških okvira koji se koriste za opisivanje progresije staničnih promjena povezanih s perzistentnom infekcijom onkogenim tipom HPV-a. U normalnu cerviksnu sloj bazalnih stanica sastoji se od okruglih zdravih pločastih stanica, koje nakon sazrijevanja izbijaju na površinu i poprimaju nešto plosnati oblik (Burd, 2003; Sellors i Sankaranarayanan, 2003). Dva međunarodno prihvaćena terminološka okvira koja se koriste za opisivanje uzoraka karcinoma cerviksa su *CIN klasifikacijski sustav* i *Bethesda klasifikacijski sustav*.

1.3.5.1 CIN I (blaga displazija)

To su lezije niskog stupnja te se razvijaju u površinskoj, donjoj trećini epitelnih slojeva pločastih stanica. Postoje znakovi koilocitoze, koja je posljedica replikacije virusa u staničnoj jezgi, tj. vakuolizacije (stvaranja šupljine unutar stanice) epitelnih stanica (Sellors i Sankaranarayanan, 2003; Franco i sur., 2001). Obično se javlja kao plosnati kondilom (lezija) koji sadrži patološke pločaste epitelne stanice i razvija se unutar 1 godine nakon početne HPV infekcije (Franco i sur., 2001; Centers for disease control and prevention, 2012).

1.3.5.2 CIN II (umjerena displazija)

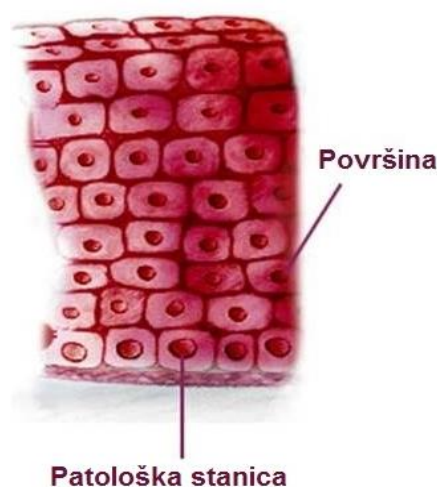
To su lezije višeg stupnja koje se razvijaju u površinskim i u bazalnim staničnim slojevima te čine dvije trećine epitela (Sellors i Sankaranarayanan, 2003; Franco i sur., 2001). Razvija se unutar jedne do pet godina nakon početne HPV infekcije (Centers for disease control and prevention, 2012).



Slika 14: CIN II (Naylor, 2000)

1.3.5.3 CIN III (teška displazija)

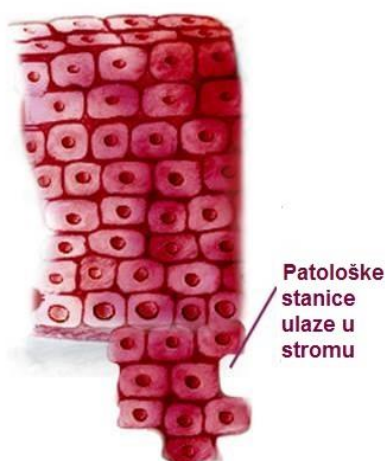
Lezije visokog stupnja, poremećen je raspored stanica u čitavu epitelnu sloju, a lezije se razvijaju u gornjim staničnim slojevima pločastog epitela (Franco i sur., 2001; Bodily i Laminis, 2011). Poznat i kao karcinom in situ, CIN III je lezija koja prethodi invazivnom karcinomu cerviksa. Razvija se unutar jedne do pet godina nakon početne HPV infekcije (Franco i sur., 2001; Centers for disease control and prevention, 2012).



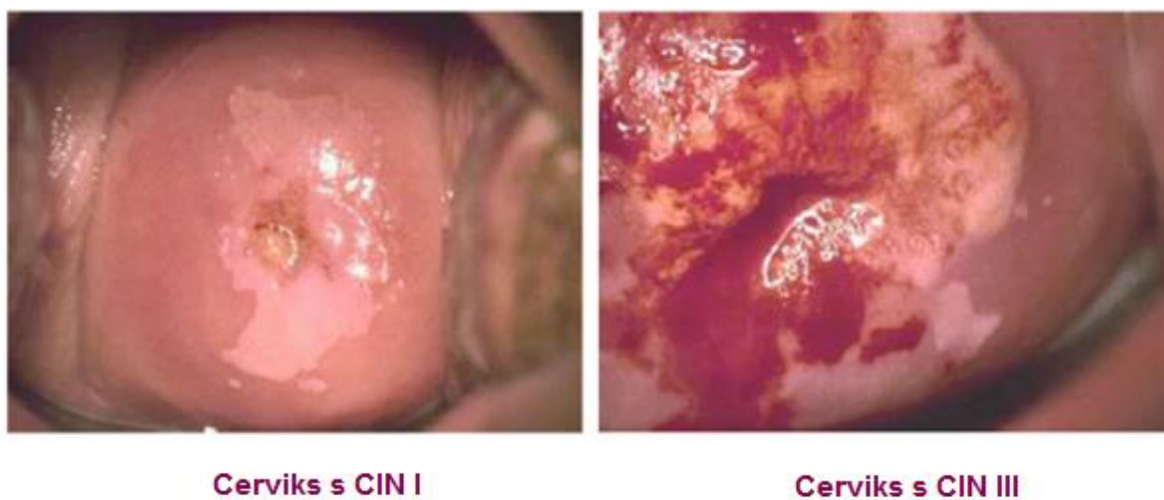
Slika 15: CIN III (Naylor, 2000)

1.3.6 Invazivni karcinom cerviksa

Kod invazivnoga karcinoma cerviksa, raspored stanica poremećen je kroz cijelu debljinu epitelnog sloja, a stanice prodiru i u tkivo ispod površine epitela. Patološke se stanice mogu proširiti i u druge dijelove tijela kroz krv i limfni sustav (metastaze) (Sellors i Sankaranarayanan, 2003).



Slika 16: Invazivni karcinom (Sellors i Sankaranarayanan, 2003)



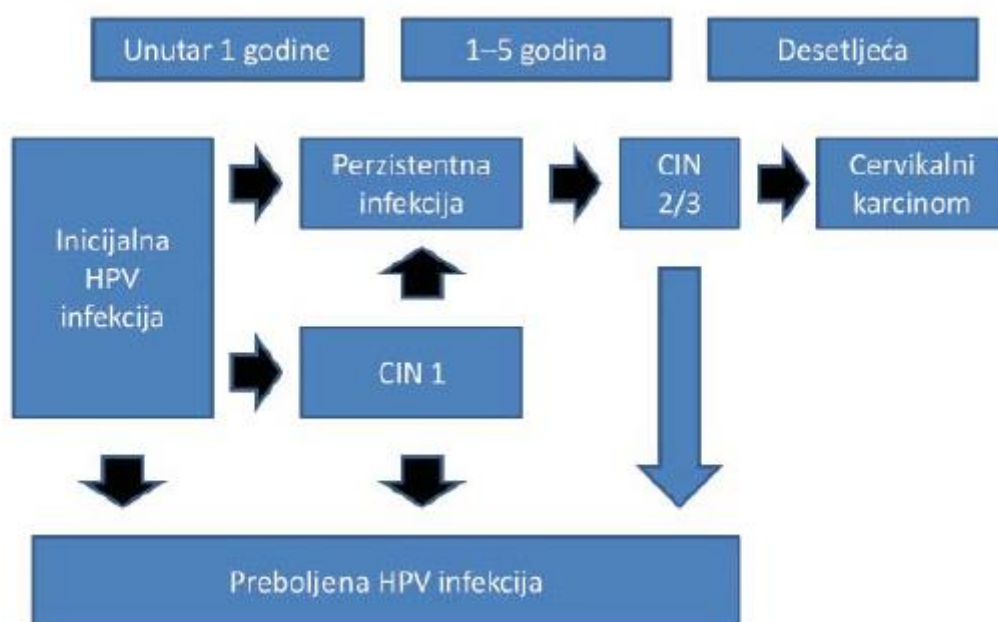
Slika 17: (CIN) na površini cerviksa (gledano kolposkopom) (www.asccp.org)

Navedena četiri stadija dodatno se dijele na stadije A i B na temelju veličine karcinoma i mjesta na koja se on proširio. Stadij 1A označava karcinome koji se nazivaju mikroinvazivnim karcinomima i koji se mogu identificirati samo mikroskopom, dok je u

stadiju 1B karcinom veći (www.cancer.gov; www.asccp.org; Sankaranarayanan i Ramani, 2003).

Tablica 1: Kliničke manifestacije i prognoza za karcinom cerviksa (Sankaranarayanan i sur., 2003; www.cancer.gov; www.asccp.org)

Stadij	Opseg staničnih promjena	Kliničke manifestacije	Prognoza (5-godišnje preživljenje)
I. stadij	Invazivni karcinom	Karcinom ograničen na cerviks	70-95%
II. stadij	Invazivni karcinom	Karcinom se proširio iz cerviksa u rodnicu, ali još nije dosegao stijenku zdjelice ni limfne čvorove	65-85%
III. stadij	Invazivni karcinom	Karcinom se proširio na stijenku zdjelice ili u donju trećinu rodnice	40%
IV. stadij	Invazivni karcinom	Karcinom se sa stijenke zdjelice proširio u mokraćni mjehur, rektum ili druge dijelove tijela	10-20%



Slika 18: Prirodni tijek infekcije humanim papiloma virusom (HPV); CIN (engl. Cervical intraepithelial neoplasia)– cervikalna intraepitelna neoplazija (Hadžisejdić i sur., 2010)

1.3.7 Bethesda klasifikacijski sustav

Sustav klasifikacije nalaza Papa testa. Taj klasifikacijski sustav odražava biološke značajke cervikalne neoplazije, kao i stvarno laboratorijsko i kliničko iskustvo (Burd, 2003). Glavne razlike između CIN klasifikacije i Bethesda klasifikacije su sljedeće (Tablica 2): CIN I se u Bethesda sustavu klasificira kao skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja (engl. *low-grade squamous intraepithelial lesions*, LSIL). CIN II i CIN III se u Bethesda sustavu klasificiraju kao skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (engl. *high-grade squamous intraepithelial lesions*, HSIL)

Tablica 2: Bethesda klasifikacijski sustav

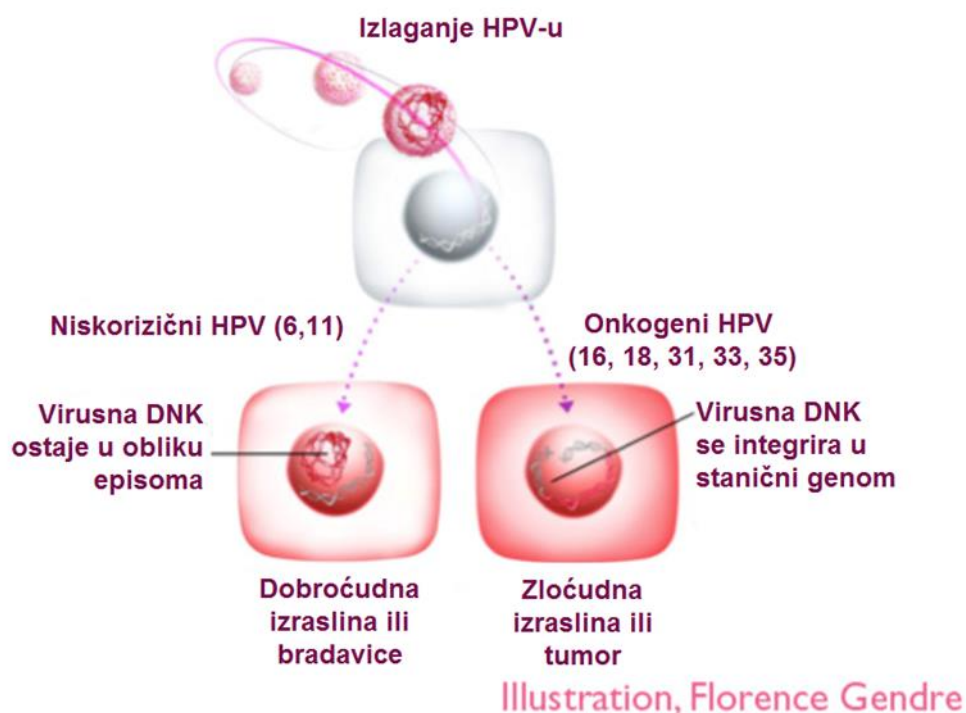
Bethesda klasifikacija	CIN klasifikacija	Stanična morfologija
Negativno na intraepitelne lezije ili malignitet (engl. <i>negative for intraepithelial lesions or malignancy</i> , NILM)		Nema patoloških stanica, nema znakova neoplazije
Atipične skvamozne stanice neodređenog značenja (engl. <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> , ASC-US)		Pločaste stanice s abnormalnostima izraženijima od onih koje se pripisuju reaktivnim promjenama, ali koje ne zadovoljavaju kriterije za skvamoznu intraepitelnu leziju
Atipične skvamozne stanice kod kojih se ne može isključiti HSIL (engl. <i>atypical squamous cells - cannot exclude HSIL</i> , ASC-H)		Ne može se isključiti prisutnost skvamoznih intraepitelnih lezija visokog stupnja (HSIL)
Skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (engl. <i>low-grade squamous intraepithelial lesions</i> , LSIL)	CIN I	Blago patološke stanice, plosnati kondilomi, blaga displazija
Skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (engl. <i>high-grade squamous intraepithelial lesions</i> , HSIL)	CIN II i CIN III	Umjereno do značajno patološke stanice, uključuje i karcinom <i>in situ</i> , umjerena ili teška displazija, patološke stanice možda su ušle u stromu
Karcinom skvamoznih stanica (engl. <i>squamous cell carcinoma</i> , SCC)		Karcinomske stanice su vidljive i ušle su u stromu

1.3.8 Infekcija bazalnih stanica i razgradnja omotača

Nakon infekcije i razgradnje omotača, zaražene bazalne stanice tvore spremnik infekcije (Doorbar i sur., 2012). U početnoj fazi amplifikacije genoma koja je neovisna o staničnom ciklusu, genom se replicira do malenoga broja kopija od približno 100 kružnih episoma u jezgrama bazalnih stanica epitela (Stanley i sur., 2007; Doorbar, 2005; Stanley, 2008). Virus koristi domaćinovu mašineriju za replikaciju DNA kako bi sintetizirao svoju DNA (Stanley i sur., 2007). Za tu početnu bazalnu replikaciju DNA neophodni su virusni proteini E1 i E2 (Doorbar i sur., 2012).

1.3.9 Integracija i očuvanje virusnog genoma

U lezijama koje uzrokuju visokorizični tipovi HPV-a, stanice u donjim slojevima eksprimiraju proteine E6 i E7 u većim količinama. Oni stimuliraju proliferaciju bazalnih stanica, što može dovesti do neoplazije. Kod nekih se stanica DNA visokorizičnog HPV-a može integrirati i u domaćinov genom, što omogućuje akumulaciju staničnih genskih promjena (Slika 19) (Doorbar i sur., 2012.; Cid-Arregui, 2009).



Slika 19: Patogeneza HPV-a (Cid-Arregui, 2009)

1.3.10 Amplifikacija virusnog genoma

Kako bi stvorio okolinu koja olakšava virusnu replikaciju, HPV pojačava ekspresiju gena (osobito E6 i E7) u slojevima pločastih stanica kako bi stimulirao sintezu stanične DNA, inhibirao apoptozu i odgodio program diferencijacije zaraženog keratinocita.

1.3.11 Formiranje i otpuštanje virusa

Kako se te stanice pomiču prema gornjem sloju epitela i diferenciraju, amplifikacija virusnoga genoma prestaje i počinje ekspresija strukturnih proteina kapside (L1, L2) (Doorbar , 2005). L1 monomeri samostalno se formiraju u pentamere, a zatim u zarazne čestice (Day i sur., 2010). Nove virusne čestice otpuštaju se kada se mrtve epitelne stanice oljušte, nakon čega mogu započeti novu infekciju (Bodily i sur., 2011). Ne dolazi do virusom inducirane citolize jer se replikacija i otpuštanje virusa odvijaju u stanici koja je ionako trebala odumrijeti (Stanley i sur., 2007). HPV slijedi program diferencijacije keratinocita, koji započinje u sloju bazalnih stanica i završava terminalno diferenciranom pločastom stanicom.

1.4 KLASIFIKACIJA I PUTOVI PRIJENOSA HPV-A

Virusi se klasificiraju u obitelji. HPV se klasificira kao član obitelji papiloma virusa (Papillomaviridae). Klasifikacija virusa temelji se na filogenetici. Filogenetsko stablo je dijagram sastavljen od grana i čvorišta koja predstavljaju te odnose (De Villiers i sur., 2004).

HPV se može ugrubo razvrstati u skupinu koja zahvaća epitel kože ili onu koja zahvaća epitel sluznice. Vanjska koža uzrokuje zaraze pločastog epitela kože (npr. obične bradavice). Koža sluznice uzrokuje zaraze i replicira se u membrani sluznice (npr. genitalne lezije). HPV koji uzrokuje zaraze genitalne sluznice može se dodatno podijeliti na onkogene i niskorizične tipove na temelju učestalosti njihove povezanosti s nastankom prekanceroznih lezija i karcinoma cerviksa. Obitelj papiloma virusa uključuje i viruse koji uzrokuju infekcije kod drugih vrsta

(Burd, 2003; De Villiers i sur., 2004; Stanley i sur., 2007; Franco, 2005). Identificirano je 200 tipova papiloma virusa. Kod ljudi je u potpunosti okarakterizirano gotovo 100 tih tipova (De Villiers i sur., 2004). Utvrđeno je da 40 tipova HPV-a zaražava anogenitalni sustav, a približno 15 tih tipova smatra se onkogenima (Munoz i sur., 2004).

Prijenos HPV-a je moguć na 3 načina, a to su:

- Spolni prijenos (penetracijski spolni odnos)
- Ekstragenitalni prijenos (nepenetracijski spolni kontakt kože o kožu)
- Vertikalni prijenos

Infekcija onkogenim tipom HPV-a se može razviti nakon izravnog genitalnog kontakta kože o kožu. HPV se često prenosi spolnim putem, ali spolni kontakt (uz razmjenu tjelesnih tekućina) nije neophodan za infekciju.

1.5 NISKORIZIČNI I ONKOGENI TIPOVI

1.5.1 Niskorizični tipovi

HPV tipovi 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i 89 klasificiraju se kao niskorizični tipovi. Niskorizični tipovi (osobito HPV tipa 6 i 11) uzrokuju genitalne bradavice i lezije niskoga stupnja na površini cerviksa. U rijetkim slučajevima je primijećeno da HPV tipa 6 i 11 uzrokuje papilome u dišnim putovima nakon prijenosa sa zaražene majke na novorođenče tijekom poroda. Također ih se i rijetko povezuje s invazivnim karcinomom pločastih stanica (Baseman i sur., 2005; Burd, 2003; Moscicki, 2005; Lacey i sur., 2006). Prevalencija

(uključujući lezije sa samo jednim tipom HPV-a i one s više tipova HPV-a) HPV-a tipa 6 kod karcinoma pločastih stanica iznosi 0,5%, a prevalencija HPV-a tipa 11 iznosi 0,1%. (Smith i sur., 2007).

1.5.2 Visokorizični ili onkogeni tipovi

Najčešći visokorizični tipovi HPV-a diljem svijeta (od najčešćeg do rijedih) su 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58, 35 i 39 (de Sanjose i sur., 2010). Infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a može trajati dulje nego infekcije niskorizičnim tipovima (Burchell i sur., 2006). Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa (Baseman i sur., 2005; Franco i sur., 2005; Moscicki, 2005; Centers for disease control and prevention., 2012). HPV tipovi 16 i 18 odgovorni su za približno 70% svih slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta. Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa (Bosch i sur., 2008; Munoz i sur., 2004; Clifford i sur., 2006; www.cancer.gov).

1.5.3 Kliničke lezije povezane s HPV infekcijom

Kliničke manifestacije HPV infekcije uključuju različite bradavice, prekursore karcinoma cerviksa i karcinome. Te manifestacije ovise o tipu HPV-a (Centers for disease control and prevention, 2012; Naylor, 2013). Onkogeni tipovi HPV-a imaju specifičan tropizam za epitel sluznica i zna se da sudjeluju u razvoju niza različitih karcinoma sluznica, kao što su: karcinom cerviksa, karcinom stidnice (vulve) i rodnice (vagine), karcinomi anusa, karcinomi penisa, orofaringealni karcinomi, karcinom tonzila (Doorbar i sur., 2012).

1.5.3.1 Kožne negenitalne bradavice

Obične bradavice, poznate kao verruca vulgaris, najčešće kliničke lezije koje uzrokuje HPV. Obično nastaju na šakama i prstima, ali mogu nastati bilo gdje na koži. Boje su kože, samoograničavajuće, a površina im je gruba i ljuskava. Obično se povezuju s HPV-om tipa 1, 2 i 4 (Gearhart i sur., 2012; Naylor, 2013; Cardoso i sur., 2011).



Slika 20: Obična bradavica (Gearhart i sur., 2012)

Plosnate bradavice ili verruca plana. Mogu nastati na licu i šakama, a javljaju se u skupinama malenih naslaga/plakova (promjera manje od 5 mm). Obično se povezuju s HPV-om tipa 3 i 10 te se mogu spontano povući nakon nekoliko godina. Lezije se mogu liječiti topikalnim antibioticima ili ablacijskom terapijom, osobito tekućim dušikom (Naylor, 2013; Gearhart i sur., 2012).

Palmoplantarne bradavice mogu nastati na površini stopala i šaka, vrlo debele, teško ih je liječiti ili ukloniti. Mogu sadržavati veći broj crnih točkica, koje predstavljaju trombozu kapilara te se obično povezuju s HPV-om tipa 1. Mogu se spontano povući nakon nekoliko godina (Naylor, 2013; Gearhart i sur., 2012; Cardoso i sur., 2011).



Slika 21: Palmoplantarna bradavica (Gearhart i sur., 2012)

1.5.3.2 Anogenitalne bradavice na sluznici

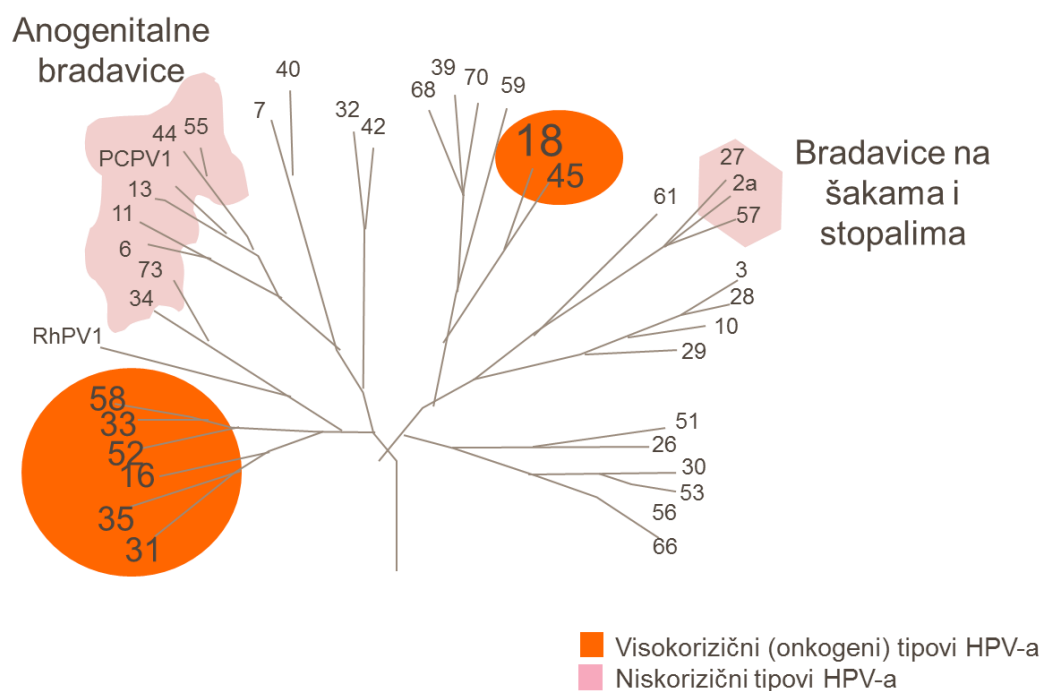
Poznate kao condyloma acuminatum (Gearhart i sur., 2012). Mogući su izuzetno rijetki lokalizirani oblici karcinoma. HPV 6 i 11 najprevalentniji su tipovi, pronađeni u 74% - 100% genitalnih bradavica (Lacey i sur., 2006; Kjaer i sur., 2007; Vandepapeliere i sur., 2005). Asimptomatske lezije obično su nevidljive ili se mogu pojaviti kao malene bijele ili sive lezije na koži ili lezije nalik cvjetači na sluznici (Burd, 2003; Sankaranarayanan i sur., 2003). Lokalizirane su na unutarnjim i vanjskim genitalnim područjima, uključujući penis, stidnicu, rodnicu, cerviks, medicu te perianalno i intraanalno područje (Moscicki, 2005; Gearhart i sur., 2012). Lezije vjerojatno uzrokuje istodobna infekcija većim brojem tipova HPV-a (Lacey i sur., 2006; Kjaer i sur., 2007).



Slika 22: Genitalna bradavica (Kjaer i sur., 2007)

1.5.3.3 Genitalne lezije i karcinom cerviksa

Iako je utvrđeno da se prevalencija HPV-a tipa 6 i 11 kod genitalnih bradavica kreće u rasponu od 74% do 100% (Lacey i sur., 2006.; Kjaer i sur., 2007.; Vandepapeliere i sur., 2005.), te bradavice ne uzrokuju karcinom. Lezije koje uzrokuju onkogeni tipovi HPV-a mogu se razviti na cerviksu ili perianalnom i analnom području, a nisu vidljive do uznapredovalog oblika karcinoma (Burd, 2003; ASCCP, 2012). Većina tih infekcija potpuno je asimptomatska (Moscicki AB., 2005.) te uzrokuje malene, plosnate lezije (Doorbar, 2005.) koje se mogu uočiti samo citološkim pregledom ili kolposkopijom (Burd, 2003). U pojedinim žena kod kojih se ne razvije dovoljno snažan imuni odgovor te lezije se mogu razviti do cervikalnih intraepitelnih lezija visokoga stupnja ili karcinoma cerviksa (Stanley, 2006).



Slika 23: Onkogeni i ne-onkogeni tipovi HPV-a (Stanley, 2006)

1.6 PROBIR I DIJAGNOZA

1.6.1 Otkrivanje i probir na HPV infekciju

Sekundarna prevencija karcinoma cerviksa u obliku probira i liječenja prekursorskih lezija jedna je od najuspješnijih aktivnosti u smanjenju stopa incidencije i smrtnosti (Steben M i sur., 2012). Probirom se bolest može otkriti rano te se njezini učinci mogu ograničiti prije nego što se ona u potpunosti razvije u karcinom (WHO, 2013), ali se njime ne sprječava infekcija onkogenim tipovima humanog papiloma virusa (HPV). Identificiraju se asimptomatske žene kod kojih postoji velika vjerojatnost da imaju ili da razviju bolest. Cilj probira na karcinom cerviksa je testirati velik broj žena pod rizikom i osigurati odgovarajuću popratnu obradu (dijagnozu i liječenje) onih žena kod kojih je nalaz testa patološki/pozitivan. Za dijagnosticiranje stupnja abnormalnosti u žena s patološkim/pozitivnim nalazom na probirnu pretragu često se koriste kolposkopija i biopsija (WHO, 2012; Sankaranarayanan R i sur., 2005). Sekundarne probirne strategije koje se koriste za dijagnosticiranje HPV infekcije mogu se podijeliti na sljedeće tri kategorije (WHO, 2012): **citološki probir, vizualni pregled, testiranje DNA na HPV.**

1.6.2 Citološki probir

Citološki probir je citološki pregled stanica i tkiva uzetih izravno s cerviksa tijekom vaginalnog pregleda (WHO, 2013; www.cancer.gov). Dvije osnovne citološke metode probira za otkrivanje patoloških citoloških promjena uzrokovanih HPV infekcijom su **Papa test i citologija na tekućim uzorcima** (moderna varijanta Papa testa) (Burd, 2003.).

1.6.2.1 Papa test

Uzimanje citološkog razmaza po Papanicolaou (Papa test) osmislio je George Papanicolaou 1943. godine kako bi proveo probir na stanične promjene u stanicama karcinoma cerviksa. Papa test postao je temelj probira na karcinom cerviksa u većini zemalja. Prilično jednostavna i razmjerno neinvazivna metoda otkrivanja staničnih abnormalnosti (WHO, 2013). Uzorak može prikupiti zdravstveni djelatnik tijekom rutinskog pregleda (www.cancer.gov). Nedostaci ove metode su složena i skupa infrastruktura (Franco i sur., 2012). Citološki nalaz cerviksa ovisi o pravilnom uzimanju uzorka s cerviksa; subjektivna interpretacija stanične morfologije (Franco i sur., 2012); može uzrokovati psihičko opterećenje kod žene (Basen-Engquist i sur., 2003). Isto tako teško je otkriti adenokarcinome, koji se razvijaju dublje unutar endocerviksa (Sankaranarayanan i sur., 2003; Tjalma i sur., 2005). Potrebna je redovita edukacija za očitavanje nalaza Papa testa, a neophodna je i redovita kontrola kvalitete (WHO, 2013). Prema preporukama Centra za kontrolu bolesti SAD-a svaka bi žena trebala otići na prvi Papa test ne kasnije od 3 godine nakon prvog spolnog kontakta i ne kasnije od 21. godine života. Kako često će se provoditi Papa test nakon 30. godine života ovisi o rizičnim čimbenicima i rezultatima prethodnih Papa testova. Ako su rizični čimbenici zanemarivi i ako je nalaz prethodnih Papa testova bio uredan, većini žena se preporučuje ponovno testiranje svake 2 – 3 godine do navršene 65. godine života (www.cdc.gov). Papa testovi imaju visoku stopu lažno negativnih rezultata zbog nekoliko faktora, koji uključuju: neravnomjeran razmaz stanica, nakupljanje stanica; patološke stanice lako je previdjeti među zdravim stanicama (citologija na tekućim uzorcima prevladala je taj problem); krv, bakterije ili gljivice koje kontaminiraju uzorak, sluz; izlaganje zraku, koje može izmijeniti izgled stanice; ljudska pogreška; pregled patologa (Burd, 2003).

1.6.2.2 Citologija na tekućim uzorcima (engl. *Liquid-Based Cytology*, LBC)

Ovom metodom se stanice se odmah fiksiraju, što omogućuje bolje očuvanje stanične strukture. Može se prikupiti dvostruko više epitelnih stanica. LBC-om se značajno bolje predviđa displazija nego običnim Papa testom (Burd, 2003). Na stakalce se nanosi samo jedan

sloj stanica i tako se dobiva ravnomjerniji uzorak nego kod Papa testa, što patologu olakšava pregled stanica (Sankaranarayanan i sur., 2005; Burd, 2003). Prikupljen materijal može se testirati i na HPV DNA (WHO, 2013; Sankaranarayanan i sur., 2005). Smanjenje broja neodgovarajućih uzoraka (tj. uzoraka na temelju kojih se ne može izdati nalaz) uz primjenu LBC-a od značajne je koristi za žene jer je manje tjeskobe, neizvjesnosti i potrebe za ponavljanjem pretrage (www.cancerscreening.nhs.uk). Nedostatak je što je LBC skuplji nego Papa test (Burd, 2003). Slično kao i kod Papa testa, potrebna je dodatna edukacija da bi se nalazi mogli točno očitati (WHO, 2013). Interpretacija stanične morfologije je subjektivna i metoda ima nizak stupanj osjetljivosti (Franco i sur., 2012). Ova metoda nije prikladan za zemlje u razvoju (Sankaranarayanan i sur., 2005).

1.6.3 Vizualni pregled cerviksa nakon premazivanja octenom kiselinom ili Lugolovom otopinom joda

Pregled cerviksa nakon premazivanja octenom kiselinom (engl. *Visual Inspection with Acetic Acid*, VIA) ili Lugolovom otopinom joda VILI (engl. *Visual Inspection with Lugol's Iodine*) je metoda čije su prednosti niski troškovi, dovoljan je jedan posjet za probir i liječenje, može se koristiti u zemljama u razvoju i ne zahtijeva laboratorijsku infrastrukturu (Cuzick i sur., 2012). Osjetljivost i specifičnost uvelike su varirale u nekoliko presječnih ispitivanja, nizak stupanj obnovljivosti. Interpretacija je teška kod žena u postmenopauzi i žena s djelomično vidljivom ili nevidljivom skvamo-kolumnarnom granicom, a VILI se ne može koristiti kao samostalan test (Cuzick i sur., 2012).

1.6.4 Testiranje na HPV

Testiranje na visokorizične tipove HPV-a oslanja se na otkrivanje DNA ili RNA visokorizičnih tipova HPV-a u stanicama cerviksa (www.cancer.gov). Testiranje na HPV RNA temelji se na otkrivanju glasničke RNA (mRNA) gena E6 i E7 (geni rane regije koji najizravnije sudjeluju u onkogenezi) visokorizičnih tipova HPV-a. (Monsonogo i sur., 2011; Vesco i sur., 2011). Dvije glavne metode za otkrivanje kancerogenog HPV DNA su polimerazna lančana reakcija (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) i tehnologija tekućinske hibridizacije (*hybrid capture*). (Vesco i sur., 2011). Otkrivanje HPV DNA metodama utemeljenima na polimeraznoj lančanoj reakciji uglavnom se koristilo za istraživanje. Te metode koriste skup početnica (kratki sintetizirani oligonukleotidi; engl. *primer*) za širokospektralnu amplifikaciju HPV DNA, nakon koje slijedi specifična detekcija ciljnih tipova HPV-a uz pomoć hibridizacijskih sondi specifičnih za pojedini tip (Schiffman i sur.,

2011). Test za otkrivanje HPV DNA visokorizičnih tipova HPV-a Digene Hybrid Capture 2 (HC2) (Qiagen Inc., Germantown, MD) najčešće je korišten test u SAD-u. Molekularno-biološke metode mogu se primijeniti na istom uzorku stanica koji je prikupljen za citološku obradu (istodobna provedba Papa testa i testa na HPV) (WHO, 2013; www.cancer.gov). Testiranje na HPV DNA ima 20-45% veću osjetljivost na predstadij karcinoma i karcinom cerviksa nego citološke metode (Castle i sur., 2012). Visok stupanj obnovljivosti, žena može uzorak uzeti i sama, potrebna je manja infrastruktura nego za citološke metode (Franco i sur., 2012; Cuzick i sur., 2012). Postoji nekoliko nedostataka ove metode kao što su moguće nepotrebne dijagnostičke pretrage jer je prolazna HPV infekcija česta u žena mlađih od 30 godina. Visoki društveni i medicinski troškovi povezani s tjeskobom bolesnice i kliničkim zbrinjavanjem, a također i niži stupanj specifičnosti (viša stopa lažno pozitivnih nalaza) nego kod citoloških metoda (Franco i sur., 2012; Cuzick i sur., 2012).

1.6.5 Dijagnoza predstadija karcinoma cerviksa

Kolposkopija je pregled cerviksa i rodnice uz pomoć kolposkopa, instrumenta koji osvjetljava te organe i vizualno ih uvećava. Taj se postupak provodi nakon citološke obrade. Kolposkopija se preporučuje samo kao dijagnostički alat, a provoditi je smije samo propisno kvalificirano osoblje (WHO, 2013).

Biopsija je odstranjivanje malenih dijelova cerviksa za potrebe histopatološke dijagnostike. Ako osoba koja provodi kolposkopiju primijeti nekakvu abnormalnost, obično forcepsom uzima malen biopsijski uzorak. Uzorak se šalje u patološki laboratorij, gdje ga patolog pregledava kako bi utvrdio je li prisutna lezija u obliku cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) (WHO, 2013).

Kolposkopija i biopsija se obično preporučuju nakon patološkog nalaza probirne pretrage (www.cancer.gov), ako se pri pregledu cerviksa spekulom primijete sumnjive lezije, za mapiranje patoloških promjena prije krioterapije ili LEEP-a (WHO, 2013). Otkrivaju lezije niskog stupnja i lezije visokog stupnja. Na biopsijskom se uzorku može provesti dodatno bojenje uz pomoć specifičnih protutijela za otkrivanje transformacije uzrokovane onkogenim tipom HPV-a (Burd EM., 2003.) te ne zahtijevaju anesteziju (WHO, 2013). Kolposkopiju i biopsiju mora provesti kvalificiran ginekolog ili specijalizirana medicinska sestra, tehnika je skupa, kod žene se mogu javiti blagi grčevi, kao posljedica liječenja mogu se javiti neke nuspojave, poput vaginalnog krvarenja (WHO, 2013).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Posljedica porasta incidencije HPV infekcija je značajno povećanje financijskih sredstava za liječenje, posebice kada je riječ o karcinomu cerviksa te je od presudne je važnosti uzeti u obzir kvantificiranu vrijednost preventivnih mjera i aktivnosti koje bi pozitivno utjecale na smanjenje troškova, očuvanje zdravlja pacijenata i spašene godine života. Rak vrata maternice najčešći je zloćudni tumor ženskih spolnih organa, koji se na ljestvici učestalosti malignih bolesti u žena nalazi odmah iza vodećeg raka dojke. U Hrvatskoj od toga, zasigurno jednog od najpreventabilnijih sijela raka svake godine obolijeva više od 300 žena godišnje, a umre ih, nažalost, 100. Unatoč razmjerno jednostavnoj, jeftinoj i pouzdanoj dijagnostici toga raka te suvremenim spoznajama o načinu njegova nastanka i razmjerno sporog rasta i širenja, još uvijek ne možemo biti zadovoljni s dosegnutom razinom znanja, posebice u mladih ljudi, o načinima prevencije i mogućnostima ranog otkrivanja. Ova se bolest otkrivala u uznapređovalom i neizlječivom stadiju sve dok u svijetu 40-ih godina prošloga stoljeća nije prihvaćena citodijagnostika, koja je omogućila smanjenje pobola i smrtnosti žena uz očuvanje kvalitete života. Cilj ovog rada je opisati i kvantificirati epidemiološku sliku i ekonomski trošak bolesti uzrokovanih humanim papilomavirusom (HPV) u Hrvatskoj.

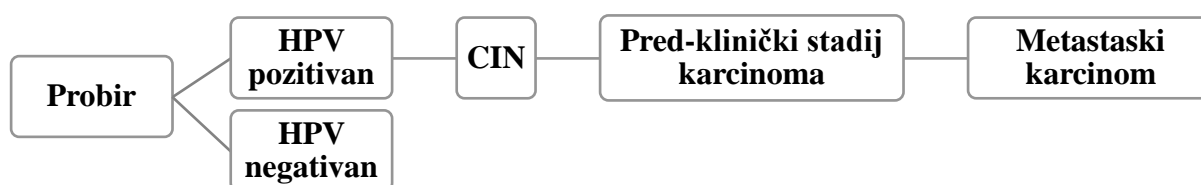
3. MATERIJALI I METODE

U ovom radu upotrebljeni su javno dostupni podaci o incidenciji, troškovima probira i liječenja HPV infekcija 2013. u Hrvatskoj. Za podatke koji nisu dostupni za Hrvatsku, korišteni su međunarodno referencirani podaci.

Kao glavni izvor podataka upotrebljeni su:

1. Zdravstveno-statistički ljetopis Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ)
2. Registar za rak (HZJZ) za 2013.
3. Popis dijagnostičko-terapijskih postupaka Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO)

Izračunati su ukupni troškovi HPV infekcija u jednoj godini (2013) iz perspektive HZZO-a metodologijom „*cost of illness*“. U obzir su uzeti samo direktni medicinski troškovi i sve kalkulacije su napravljene u programu Microsoft Excel.



Slika 24. Model HPV infekcije

4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1 PREVENCIJA KARCINOMA CERVIKSA

Prevenција karcinoma cerviksa provodi se na dvije razine u vidu *primarne prevencije*, koja sprječava nastanak infekcije onkogenim tipom HPV-a cijepljenjem protiv onkogenog tipa HPV-a (npr. Profilaktičko cijepljenje) (www.merriam-webster.com, 2013; WHO, 2013; Franco i sur., 2012; Denny i Sankaranarayanan, 2006).

Sekundarna prevencija obuhvaća rano otkrivanje patoloških stanica (otkrivanje bolesti prije nego li postane ozbiljna) i liječenje bolesti u ranim stadijima, sprječavajući njenu progresiju, što se obično postiže programima probira (npr. Papa testovima) (Denny i Sankaranarayanan, 2006).

4.1.1 Cijepljenje

Profilaktička cjepiva protiv HPV-a ostvaruju obećavajuće rezultate u prevenciji infekcije onkogenim tipovima HPV-a, a time i u prevenciji karcinoma cerviksa (Schiller i sur., 2012). Trenutno su odobrena 3 cjepiva protiv HPV-a: Dvovalentno cjepivo (Cervarix, GSK Biologicals) četverovalentno cjepivo (Gardasil MSD) i deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9 MSD) i koja štite od infekcija povezanih s HPV-om (Stanley i sur., 2012). Najučinkovitija su ako se primjenjuju kod djevojčica ili mladih žena prije izlaganja HPV infekciji, prije stupanja u nezaštićene spolne odnose. Pokazuju visoku imunogenost (100 %) i efikasnost (> 90 %) protiv trajne infekcije onih HPV tipova koje sadrži cjepivo te protiv teških cervikalnih lezija (CIN 2+ [cervikalna intraepitelna neoplazija stupnja 2 i više] i adenokacinoma in situ) uzrokovane HPV tipovima 16 i 18 u žena koje su prije cijepljenja bile serološki i HPV DNA-negativne i pogotovo u onih koje su dobile sve tri doze cjepiva (WHO, 2010). Iako je dobro cijepiti se prije početka spolne aktivnosti ili što ranije na početku spolnog života, cijepljenje se preporuča i onima koji su spolno aktivni. U slučaju da su zaraženi HPV-om najvjerojatnije nisu zaraženi svim tipovima HPV-a protiv kojih se cijepi. Dijagnostička obrada radi utvrđivanja možebitne infekcije HPV-om nije opravdana prije cijepljenja (www.hzjz.hr). Do početka 2012. godine, mnoge su zemlje uspostavile nacionalne programe cijepljenja protiv HPV-a za mlade žene (Markowitz i sur., 2012). Očekuje se da će biti potrebno nekoliko godina da bi se vidio potpun učinak cijepljenja na stope karcinoma cerviksa. Programi probira na karcinom cerviksa ne smiju se ukinuti zbog uspješno uspostavljenih programa cijepljenja (Wright i sur., 2006). Cjepiva protiv HPV-a mogla bi značajno smanjiti incidenciju patoloških nalaza Papa testova i karcinoma cerviksa pa će postojeći programi probira s vremenom postati manje troškovno učinkoviti. Stoga će trebati modificirati metode probira (Bosch i sur., 2012).

4.1.1.1 Značaj HPV cjepiva u prevenciji raka vrata maternice

Tri su cjepiva protiv humanog papilomavirusa registrirana u Hrvatskoj. Četverovalentno (HPV genotipovi 6, 11, 18) cjepivo je registrirano od 2007. godine, dvovalentno (HPV genotipovi 16 i 18) od 2008. godine, a deveterovalentno (HPV genotipovi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58) od 2015. godine. U Hrvatskoj i Europskoj Uniji je dvovalentno cjepivo registrirano za primjenu u osoba ženskog spola od devet godina starosti nadalje, a četverovalentno i devetvalentno za osobe oba spola od devet godina starosti nadalje. Cjepiva sprečavaju perzistentnu infekciju, premaligne i maligne promjene kože i sluznica uzrokovane genotipovima sadržanim u cjepivu. Doduše, kliničkim studijama nije ispitivana djelotvornost cjepiva u sprečavanju promjena svih sijela kod kojih HPV može uzrokovati displazije (npr. rak usta, grla, penisa) te je indikacija ograničena na sprečavanje onih promjena za koje postoje dokazi djelotvornosti temeljeni na kliničkim ispitivanjima. Dvovalentno je cjepivo indicirano za sprečavanje trajne infekcije, premalignih i malignih displazija te raka vrata maternice, vulve i vagine, a četverovalentno i devetvalentno cjepivo uz indikaciju koja je priznata za dvovalentno cjepivo dodatno su indicirana za sprečavanje premalignih i malignih displazija raka anusa i anogenitalnih bradavica. Karcinom vrata maternice je najčešći karcinom kojega uzrokuje HPV i glavni razlog zašto se pokrenuo razvoj cjepiva protiv HPV-a. Kliničkim ispitivanjima je pokazano da sva tri cjepiva djelotvorno sprečavaju perzistentnu infekciju i premaligne displazije vrata maternice uzrokovane genotipovima sadržanim u cjepivu (djelotvornost cjepiva u sprečavanju premalignih displazija cerviksa uzrokovanih genotipovima 16 i 18 je kod sva tri cjepiva preko 90%) te postoji i određena razina križne zaštite s genotipovima filogenetski srodnim genotipovima 16 i 18. Prema tome, cijepljenjem se rizik razvoja premalignih promjena i posljedično, raka vrata maternice smanjuje u onoj mjeri u kojoj su genotipovi 16 i 18 zastupljeni u razvoju bolesti. Dodatno, kod devetvalentnog cjepiva se rizik smanjuje u nešto većoj mjeri, zahvaljujući zaštiti od dodatnih pet genotipova u onoj mjeri u kojoj su zastupljeni pri nastanku promjena. Donja tablica prikazuje u kojoj mjeri cjepiva mogu smanjiti rizik od bolesti za koje su indicirana, uzimajući u obzir djelotvornost cjepiva u sprečavanju bolesti uzrokovanu genotipovima HPV koji su sadržani u cjepivu i uzimajući u obzir zastupljenost tih genotipova u razvoju bolesti. S obzirom da za dvovalentno i četverovalentno nema naznaka slabljenja zaštite stečene cijepljenjem kroz desetak godina praćenja, za sada još nije poznato hoće li biti potrebno docijepiti i koliko godina nakon primarnog cijepljenja radi održavanja visine postignute zaštite. Pretpostavlja se da će zaštita biti dugotrajna, možda i doživotna, samo je pitanje hoće li biti potrebno u neko vrijeme nakon cijepljenja docijepiti ženu. Iako je stupanj zaštite od genotipova sadržanih u cjepivu visok

(preko 90%), zaštita nije 100%-tna i dodatno postoji određeni rizik od razvoja neoplazija uzrokovanih genotipovima koji nisu sadržani u cjepivu, a to znači da niti jedno cjepivo ne eliminira u potpunosti rizik od razvoja raka vrata maternice. Stoga je nužno prilikom cijepljenja djevojku/ženu informirati da iako joj je rizik razvoja bolesti značajno smanjen cijepljenjem, postoji i dalje potreba za screening pregledima.

Tablica 3. Procjena smanjenja rizika razvoja bolesti cijepljenjem (u skladu s trenutno važećim indikacijama u EU)

	Cervarix	Gardasil/Silgard	Gardasil 9
Rak vrata maternice	70%	70%	80-90%
Displazija visokog stupnja vrata maternice	40-50%	40-50%	75-80%
Rak stidnice	30%	30%	35%
Rak rodnice	30%	30%	35%
Rak anusa	-	70%	80%
Anogenitalne bradavice	-	90%	90%

Također, treba imati na umu da ako je žena u vrijeme cijepljenja zaražena genotipom koji se sadržan u cjepivu, cijepljenje neće imati utjecaja na eventualni nastanak i/ili napredovanje displazije. Ta je činjenica osnovni razlog preporuke da se djevojke cijepi prije početka spolne aktivnosti. Međutim, ne treba uskratiti cijepljenje spolno aktivnim djevojkama i ženama jer vjerojatnost da su zaražene u trenutku cijepljenja sa oba glavna visokorizična genotipa tipa (16 i 18) je vrlo mala. Kod žena koje su ranije imale HPV infekciju genotipovima 16 i/ili 18 i spontano se riješile virusa (tj. Žene koje u vrijeme cijepljenja imaju protutijela na genotipove sadržane u cjepivu, ali se DNA testiranjem ne nalaze ti genotipovi u sluznici cerviksa) cijepljenje se pokazalo visoko djelotvorno u sprečavanju bolesti, što je dodatni argument za omogućavanje cijepljenja i spolno aktivnim ženama. Teoretski, kad bi se sve djevojke cijepile protiv HPV-a dvovalentnim ili četverovalentnim cjepivom, mogla bi se incidencija raka vrata maternice smanjiti za 70% na račun cijepljenja, a kad bi se cijepile deveterovalentnim cjepivom, incidencija bi se mogla smanjiti za 80-90%. Sve zemlje koje uvode ovo cijepljenje u nacionalne programe preporučuju ga u preadolescentnoj dobi, prije nego što djevojke postaju spolno aktivne, što je razumljivo jer se cijepljenjem u toj dobi postiže najveća korist od cijepljenja. To znači da se za puni učinak cjepiva, u smislu smanjenja incidencije

invazivnog raka vrata maternice, na razini populacije treba sustavno cjepiti djevojke nekoliko desetljeća. Međutim, učinak cijepljenja na razvoj premalignih displazija uočava se znatno ranije, s obzirom da im je najviša incidencija u ranijoj dobi nego raka vrata maternice. U zemljama koje su među prvima uvele cijepljenje protiv HPV-a i postižu visoke cjepne obuhvate (npr. Australija, Velika Britanija, SAD) već se uočava pad prevalencije cjepnih genotipova HPV-a u brisevima cerviksa bez displazije i u displazijama niskog stupnja te incidencije premalignih displazija cerviksa visokog stupnja (Bernard Kaić).

4.1.2 Postupak probira na karcinom cerviksa

Daljnja obrada žena kojima je dijagnosticiran ASC-US (tj. čiji nalaz Papa testa pokazuje da neke plosnate pločaste stanice izgledaju neobično i da bi možda mogle biti prekancerozne ili kancerozne) (www.cancer.gov) može uključivati nešto od sljedećega (Slika 25).



Slika 25: Algoritam probira za daljnju obradu žena s ASC-US (Massad i sur., 2012)

4.1.2.1 Utjecaj programa probira na karcinom cerviksa

Programa probira na karcinom cerviksa ima prednosti, ali i ograničenja. Sekundarna prevencija karcinoma cerviksa kroz probir i liječenje prekursorskih lezija jedna je od najuspješnijih aktivnosti za smanjenje stopa incidencije i smrtnosti (Steben i sur., 2012). U zemljama koje su uvele nacionalni program probira prijavljen je pad incidencije karcinoma cerviksa (Goldie i sur., 2004). Već više od 50 godina kao standardni test za probir na karcinom cerviksa koristi se Papa test, a u novije vrijeme i citologija na tekućim uzorcima. Ti

programi utemeljeni na citologiji smanjili su godišnje stope karcinoma cerviksa za 50-90% (Castle i sur., 2012). Prijavljeno je do 30% lažno negativnih citoloških nalaza Papa testa.

4.1.2.2 Smjernice probira u SAD-u

Preporučuje se citološki probir (Papa test) svake 3 godine kod žena u dobi od 21-65 godina odnosno probir istodobnim testiranjem (citologija/testiranje na HPV) svakih 5 godina kod žena u dobi od 30-65 godina koje žele produljiti interval probira. Probir se ne preporučuje kod žena mlađih od 21 godine te kod žena starijih od 65 godina kod kojih je nedavno proveden adekvatan probir i kod kojih inače ne postoji povećan rizik, kod žena podvrgnutih potpunoj histerektomiji. Ne preporučuje se probir testiranjem na HPV (samostalno ili uz citologiju) kod žena mlađih od 30 godina (Moyer, 2012).

4.1.2.3 Nacionalni program RH ranog otkrivanja raka vrata maternice

U Republici Hrvatskoj se od pedesetih godina prošlog stoljeća uspješno provodi oportunistički probir Papa-testom, što je imalo za posljedicu pad kako incidencije tako i smrtnosti od raka vrata maternice do 1990. godine. Prema dostupnim podacima, u Hrvatskoj se godišnje napravi više od 400.000 Papa testova, no zbog nedostatka organiziranog programa ranog otkrivanja mnogim se ženama Papa-test nepotrebno ponavlja, dok druge nikada ne pristupaju pregledu te od raka vrata maternice nažalost još uvijek umire više od 100 žena godišnje. Za razliku od navedenog, u organiziranom probiru jasno su definirani svi postupci i njihovi provoditelji, test i ciljna populacija na koju se probir odnosi. Ciljna populacija aktivno se poziva na pregled.

Prepoznavši veličinu javnozdravstvenog problema, prednosti organiziranog probira kao i činjenicu da je rak vrata maternice u gotovo 90% slučajeva izlječiva bolest ukoliko se primjene sve poznate i znanstveno utemeljene metode prevencije i liječenja, Vlada Republike Hrvatske je 15. srpnja 2010. usvojila Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice (Stevanović i sur., 2015). Ciljna populacija su sve žene u dobi 25-64 godine, što prema popisu stanovništva iz 2011. godine u Republici Hrvatskoj čini 1.190.964 žena. Interval probira je 3 godine, što podrazumijeva pozivanje oko 400.000 žena godišnje. Test probira je konvencionalni Papa-test. Kombinacijom prventivnih metoda i metoda ranog otkrivanja moguće je spriječiti nastanak i razvoj gotovo 95% slučajeva. (Stevanović i sur., 2015).

Ciljevi programa:

1. obuhvatiti 85% ciljne populacije programom ranog otkrivanja raka vrata maternice tijekom tri godina od početka programa,
2. smanjiti incidenciju invazivnog raka vrata maternice za 60% u dobnoj skupini 25-64 godine 8 godina od početka programa,
3. postepeno potpuno ukidanje oportunističkih pregleda uvođenjem organiziranog probira,
4. smanjiti mortalitet od invazivnog raka vrata maternice za 80% u dobnoj skupini 25-70 godina 13 godina od početka programa.

Tablica 4: Usporedba programa probira u zemljama EU

Države	Finska	UK	Nizozemska	Italija
Dobni raspon za probir (godine)	30-60	25-64	30-60	25-64
Probirni interval (godine)	5	3-5	5	3
Broj razmaza po ženi tijekom života	7	9-14	7	14
Približna stopa obuhvata (%)	69,6 (5-godišnji obuhvat)	77,8 (5-godišnji obuhvat) 73,5 (3-godišnji obuhvat)	79 (5-godišnji obuhvat)	65 (3-godišnji obuhvat)
Pozitivni nalazi probira	n/d	5,9%	n/d	2,5%
Godišnji broj smrtnih slučajeva zbog karcinoma cerviksa	50-70	759	200-250	n/d

4.2 LIJEČENJE KARCINOMA CERVIKSA

4.2.1 Liječenje predstadija karcinoma cerviksa

Nakon kolposkopskog pregleda, zdravstveni djelatnik na raspolaganju ima nekoliko mogućnosti za liječenje predstadija karcinoma. Odabir liječenja ovisi o nekoliko faktora, koji uključuju lokaciju i opseg patoloških promjena, ženinu dob, ženinu želju za djecom u budućnosti, prisutnost određenog tipa HPV-a (www.cancer.gov, WHO, 2013).

4.2.1.1 Krioterapija

Kod krioterapije, prekancerozne lezije na cerviksu uklanjanju se zamrzavanjem. Na cerviks se polaže sonda koja ga hladi na temperature ispod nule. Patološke se stanice uništavaju i ljušte u

vodenom iscjjetku koji često traje nekoliko tjedana. Ta je tehnika dostatna za uporabu u zemljama u razvoju, ali se smatra manje djelotvornom od LEEP-a jer se njome ne dobiva uzorak za potvrdu dijagnoze. Krioterapija nije prikladna za liječenje lezija koje nisu u cijelosti na ektocerviksu nego zahvaćaju i endocervikalni kanal. Kriokirurgija se povezuje samo s neznatnim grčevima ili blagom boli pa krioterapija ne zahtijeva anesteziju.(WHO, 2013; Sellors i Sankaranarayanan, 2003).

4.2.1.2 LLETZ (engl. *Large Loop Excision of the Transformation Zone*)

Lasersko liječenje

Laser s ugljikovim dioksidom koristi sićušnu zraku infracrvene svjetlosti za uništavanje patoloških stanica (www.cancer.gov). Ablacija tkiva laserskom zrakom od ugljikova dioksida jednako je učinkovita kao krioterapija i tkivo se brže oporavlja, ali je postupak skuplji (Burd, 2003).

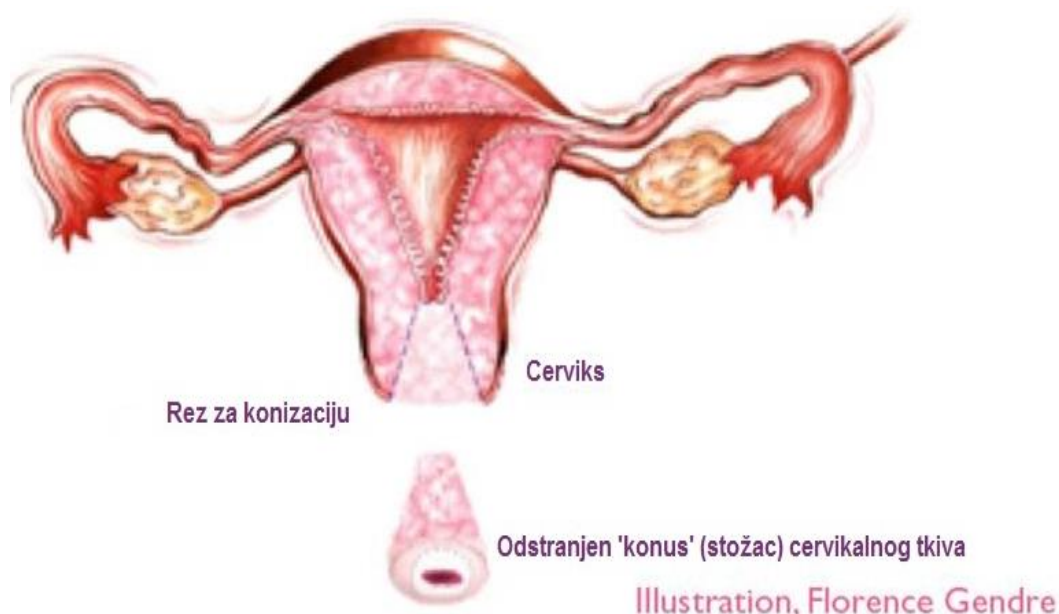
Široka elektrokirurška ekscizija transformacijske zone cerviksa dijatermijskom petljom (engl. *Large Loop Excision of the Transformation Zone*, LLETZ)

LLETZ, koji se još i naziva i elektrokirurškom ekscizijom dijatermijskom petljom (engl. loop electrosurgical excision procedure, LEEP), je postupak kod kojega se za odstranjivanje prekanceroznih lezija na cerviksu koristi malena petlja pod električnim naponom. Ta se tehnika obično koristi kada se displazija proširi u cervikalni kanal. Radi se o najčešće korištenoj tehnici u razvijenim zemljama. Većina žena osjeti prolaznu bol pri injiciranju lokalnog anestetika u cerviks. LEEP zahtijeva lokalnu anesteziju. Nakon LEEP-a se u do 2% žena može javiti teško perioperacijsko krvarenje (WHO, 2013; Sellors i Sankaranarayanan, 2003).

4.2.1.3 Konizacija

Postupak kojim se uklanja dio cerviksa u obliku stošca (konusa) uz pomoć skalpela/noža, lasera ili LEEP tehnike (WHO, 2013; www.cancer.gov). Može biti najbolji izbor za liječenje displazije i mikroinvazivnog karcinoma, osobito kada oni u značajnoj mjeri zahvaćaju i cervikalni kanal (WHO, 2013; Burd, 2003; Sellors i Sankaranarayanan, 2003). Najčešća komplikacija nakon konizacije je krvarenje. Konizacija može uzrokovati stenozu cerviksa ili cervikalnu inkompetenciju, što može smanjiti plodnost (WHO, 2013). Ženama koje u budućnosti žele imati djecu treba reći i da nakon konizacije cerviksa postoji povećan rizik od

prijevremenog poroda (Albrechtsen i sur., 2008; Crane i sur., 2006). Veća debljina sloja tkiva koje se uklanja povezuje se s većim rizikom od prijevremenog poroda (Sadler i sur., 2004).



Slika 26: Stožac tkiva odstranjen tijekom biopsije (konizacija) (Sadler i sur., 2004)

4.2.2 Liječenje karcinoma cerviksa

4.2.2.1 Kirurško liječenje

Karcinomi u ranom I. stadiju i mikroinvazivni karcinomi obično se liječe jednom od tih kirurških metoda (npr. konizacijom, histerektomijom). Karcinomi u kasnijem I. stadiju i II. stadiju zahtijevaju radikalnu histerektomiju (Franco i sur., 2001; www.cancer.gov).

Histerektomija

Odstranjuje se cijela maternica, uključujući cerviks, kroz rez u donjem dijelu abdomena ili kroz rodnicu. Ako se odstrani i okolno tkivo, uključujući 2 cm gornjeg dijela rodnice, to se naziva radikalnom histerektomijom.

Trahelektomija

Odstranjivanje cerviksa i ne ubraja se među standardne zahvate. Može biti indicirana za žene s mikroinvazivnim karcinomom koje žele imati djecu u budućnosti (WHO, 2013).

4.2.2.2 Radioterapija

Radioterapija koristi visokoenergetske rendgenske zrake kako bi se uništile karcinomske stanice ili zaustavio njihov rast (www.cancer.gov). Radioterapijom se mogu liječiti žene s

invazivnim karcinomom cerviksa bez udaljenih (distalnih) metastaza (1.-4. stadij) (WHO, 2013).

4.2.2.3 Kemoterapija

Kemoterapija koristi lijekove kako bi se uništile karcinomske stanice ili zaustavio njihov rast (www.cancer.gov). Uglavnom se koristi zajedno s kirurškim liječenjem ili radioterapijom (WHO, 2013).

Kombinacija radioterapije i kemoterapije obično je rezervirana za karcinome III. stadija i IV. stadija (www.cancer.gov).

4.3 TROŠKOVI BOLESTI UZORKOVANIH HPV-om U HRVATSKOJ

Trošak liječenja karcinoma cerviksa, uključujući rano otkrivanje i liječenje prekanceroznih i invazivnih kanceroznih lezija, predstavlja financijsko opterećenje za sustave zdravstvene zaštite diljem svijeta te su društveni, ekonomski i medicinski troškovi vrlo visoki. U SAD-u je ukupan trošak u rasponu od 2,25 do 4,6 milijardi USD. Prevencija HPV-a uvjerljivo prednjači u troškovima, a na liječenje otpada svega oko 10% proračuna. Karcinom cerviksa najčešće se javlja u dobi kada su žene ekonomski aktivne i igraju ključnu ulogu u obitelji te bi njihov gubitak za društvo trebalo razmatrati i u smislu kvalitete života.

4.3.1 Epidemiološka slika HPV infekcije u Hrvatskoj

Prema podacima HZJZ-a iz 2013. godine u Republici Hrvatskoj je registrirano 339 karcinoma vrata maternice, a 114 žena je umrlo od ove bolesti. Dok je situacija s karcinomom cerviksa koliko toliko jasna, o broju preinvazivnih lezija možemo samo nagađati. Prema podacima HZJZ-a iz 2009. godine bilo je 2086 hospitalizacija zbog preinvazivnih lezija vrata maternice. Broj operativnih ablacijskih postupaka izveden u privatnim ambulantama i poliklinikama nije poznat, ali se prema nekim modelima i literaturnim podacima može procjenjivati. U zemljama s organiziranim programom probira na jedan invazivni karcinom materničnog vrata otkrije se 7–12 preinvazivnih lezija. Možemo pretpostaviti da je broj CIN-ova u RH negdje oko 4000 godišnje. Pacijentice s CIN lezijama u prosjeku su oko 10–12 godina mlađe od žena s invazivnim karcinomom materničnog vrata. U RH do sada nije provedeno istraživanje o dobnoj strukturi žena s CIN lezijama. Uobičajena klinička praksa u Republici Hrvatskoj je uzimanje cervikovaginalnog obriska (PAPA test), što je dovoljno specifičan, dovoljno osjetljiv, lako izvodljiv, lako ponovljiv i jeftin postupak. Loša strana je što ima visoki postotak (20–40%) lažno negativnih rezultata. Procjenjujemo da je

oportunističkim programom probira u RH obuhvaćeno svega 35–40% ženske populacije. Bolje rezultate u prevenciji i kontroli cervikalnog karcinoma imaju zemlje koje su uvele organizirane programe probira, ali to u Hrvatskoj nije slučaj. 2013. godine u Hrvatskoj je uzeto 402 975 PAPA obrisaka. To ne znači da je toliki broj žena i bio u probiru, jer se PAPA obrisak u postojećem oportunističkom probiru vrlo često nepotrebno ponavlja. Preinvazivne lezije vrata maternice i karcinom materničnog vrata su u svijetu, pa tako i u RH javnozdravstveni problem. Različite zemlje ovom problemu pristupaju različito, sukladno svojim materijalnim mogućnostima i organiziranosti zdravstvene službe. U RH sekundarnu prevenciju (rano otkrivanje CIN-a i karcinoma materničnog vrata) provodimo tzv. oportunističkim programom probira. Metoda probira je konvencionalni PAPA obrisak. Njime su obuhvaćene su žene koje samoinicijativno dolaze na ginekološki pregled, tj. onda kada one smatraju da je to potrebno.

Tablica 5: Incidencija karcinoma cerviksa prema stadiju u Hrvatskoj 2013. godine

	Ukupno	Ukupno iz onko listića	Stupanj bolesti					Nepoznato		
			0	I	II	III	IV	Iz onko listića	Iz dem listića	Ukupno
Karcinom cerviksa	339	333	1	104	76	23	6	123	6	129

4.3.2 Troškovi oportunističkog programa probira u RH

PAPA obrisci

Godišnje 402.975 PAPA obrisaka, od toga negativnih $365.901 \times 47,33 \text{ kn} = 17.318.108,53 \text{ kn}$. Broj abnormalnih PAPA obrisaka $37.074 \times 57,21 \text{ kn} = 2.120.986,38$

Genotipizacija HPV-a

$37.074 \times 405 \text{ kn} = 15.014.848,50 \text{ kn}$

$37.074 \approx 50\% \text{ negativnih na onkogene HPV} = 18.537$

Kolposkopija

$18.537 \times 69,17 \text{ kn} = 1.282.193,91 \text{ kn}$. Uz pretpostavku da je polovica kolposkopskih nalaza uredna 9.268 žena zahtijeva daljnju obradu

Biopsija i ECC (ekskohleacija)

$9.268 \times 138,86 \text{ kn} = 1.287.013,50 \text{ kn}$, uz pretpostavku da polovica žena zahtijeva daljnje liječenje.

Konizacija / LLETZ

$\approx 4.634 \times 1.725,00 \text{ kn} = 7.994.016,56 \text{ kn}$

Tablica 6: Godišnji troškovi povezani s preinvazivnim lezijama i rakom vrata maternice

Postupak/dijagnoza	Incidencija	Cijena (kn)	Godišnji troškovi
Papa test - negativan	365.901	47,33	17.318.108,53
Papa test - pozitivan	37.074	57,21	2.120.986,38
HPV genotipizacija	37.074	405,00	15.014.848,50
Kolposkopija	18.537	69,17	1.282.193,91
Biopsija	9.268	138,86	1.287.013,50
Konizacija	4.634	1.725,00	7.994.016,56
Karcinom cerviksa - rani stadij*	292	12.300,00	3.591.600,00
Karcinom cerviksa - kasni stadij*	47	19.500,00	916.500,00
Kondilomi**	16.532	59,80	988.613,60
TOTAL			50.513.880,98

*TOTAL (339) x postotak stadija

**http://www.rightdiagnosis.com/g/genital_warts/stats-country.htm#extrapwarning

4.3.3 Troškovi liječenja karcinoma materničnog vrata

U Hrvatskoj godišnje očekujemo oko 400 karcinoma materničnog vrata. Prognoza bolesti ovisi o stadiju u kojem je bolest otkrivena. Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO) bolest je prema stupnju proširenosti podijelila na četiri stadija (I –IV). Stadij je sinonim za prognozu te cijena liječenja ovisi o stadiju bolesti. Prema navodima iz literature polovina oboljelih javi se u tzv. »ranom« stadiju bolesti (stadij I-IIA), a druga polovina u »kasnom« stadiju bolesti (IIB-IVB). Cijenu liječenja cervikalnog karcinoma teško je izračunati jer je liječenje kombinirano (kirurško liječenje, kemoterapija, zračenje), dugotrajno, uzrokuje komorbiditet i vrlo često invaliditet. Cijena liječenja ovisi i o GDP-u države. Tako primjerice u zemljama EU-a prosječna cijena liječenja se kreće od 7 000 eura u Rumunjskoj do 37 000 eura u Velikoj Britaniji. Preslikavajući ovu situaciju na Hrvatsku, cijenu liječenja cervikalnog karcinoma prikazao sam tablicom, uz napomenu da se radi o projekciji troškova, vezanih uz liječenje, bolovanja, komorbiditet i invaliditet, o projekciji temeljenoj na iskustvima drugih država EU-a uzimajući u obzir GDP Republike Hrvatske.

Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovanih HPV-om iznose 50.513.880,98 kn. Najveći udio u troškovima i to preko 50% troškova odnosi se na liječenje preinvazivnih lezija. Isto tako na liječenje karcinom cerviksa odnosi se 9% ukupnih troškova, dok na kondilome unatoč njihovoj velikoj učestalosti otpada samo 2% ukupnih godišnjih troškova.

Tablica 7: Troškovi programa probira, dijagnostike i liječenja preinvazivnih lezija i karcinoma vrata maternice

	Troškovi	Udio u troškovima
Probir	19.439.094,91	38%
Preinvazivne lezije	25.578.072,47	51%
Karcinom cerviksa	4.508.100,00	9%
Kondilomi	988.613,60	2%

5. ZAKLJUČCI

- Infekcija onkogenim tipom HPV-a može se razviti nakon izravnog genitalnog kontakta kože o kožu. HPV se često prenosi spolnim putem, ali spolni kontakt nije nužan za infekciju.
- Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa
- Karcinom cerviksa je drugi uzrok smrti kod žena diljem svijeta. Prema Registru za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj oko 350 žena oboli od invazivnog karcinoma cerviksa svake godine, a preko 100 ih umre
- Infekcija onkogenim HPV-om može uzrokovati adenokarcinom cerviksa, koji su brzorastući karcinomi i čine oko 10-20% svih invazivnih karcinoma. Adenokarcinome je vrlo teško prepoznati probirom utemeljenim na citologiji jer se oni razvijaju duboko unutar cerviksa, iza transformacijske zonete su češći u mlađih žena.
- Kod ljudi je okarakterizirano oko 100 tipova HPV-a, dok se njih 15 smatra onkogenima.
- Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Prekancerozne lezije povezane s HPV-om nisu karcinom, ali se mogu razviti u karcinom cerviksa.
- Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa.
- Mogući kofaktori (poput pušenja cigareta, pariteta i dugotrajne primjene oralnih kontraceptiva) mogu pridonijeti progresiji infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa
- Primarna prevencija (npr. cijepljenje) usmjerena je na sprječavanje infekcije onkogenim tipom HPV-a, dok se sekundarnom prevencijom (npr. Papa testom, kolposkopijom) otkrivaju i liječe cervikalne abnormalnosti te nastoji spriječiti progresija bolesti.
- Papa test je najčešća metoda probira koja se koristi za otkrivanje staničnih promjena na cerviksu.
- Citologija na tekućim uzorcima učinkovitija je od Papa testa u otkrivanju staničnih abnormalnosti jer se razmaz sastoji od samo jednog sloja
- Infekcija onkogenim tipovima HPV-a može dovesti do promjena u zaraženim stanicama cerviksa, što uzrokuje cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN).
- Karcinom cerviksa može se liječiti na različite načine, ali tri osnovne vrste liječenja su kirurško liječenje, radioterapija i kemoterapija.
- Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovanih HPV-om iznose 50.513.880,98 kn. Najveći udio u troškovima i to preko 50% troškova odnosi se na liječenje preinvasivnih lezija.

6. LITERATURA

1. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ*. 2008, 337:a, 1343
2. American Society for colposcopy and cervical pathology (ASCCP). Invasive Cancer of the Cervix.
<http://www.asccp.org/PracticeManagement/Cervix/InvasiveCanceroftheCervix/tabid/7505/Default.aspx>
3. American Society for colposcopy and cervical pathology (ASCCP). Natural history of HPV. 2012
4. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. 2004, 54, 248-259.
5. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. 2005, 32, 1, S16-24.
6. Basen-Engquist K, Paskett ED, Buzaglo J. Cervical cancer. 2003, 98, 2009-2014.
7. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. 2011, 19, 33-39.
8. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. 2008, 26, 10, K1-16.
9. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. 2003, 3-13.
10. Bosch FX, Tsu V, Vorsters A. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. 2012, 30, 15, F1-11.
11. Brown DR, Shew ML, Qadadri B. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. 2005, 191, 182-192.
12. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S. Poglavlje 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. 2006, 24, 3, S52-61.
13. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. 2003, 16, 1-17.
14. Cambuzzi E, Zettler CG, Alexandre CO. Expression of Ki-67 and squamous intraepithelial lesions are related with HPV in endocervical adenocarcinoma. 2005, 11, 114-120.
15. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. 2012, 30, 5, F 157-67.

16. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses 2011, 20, 145-154.
17. Castle PE, de Sanjose S, Qiao YL. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. 2012, 30, 5, F117-22.
18. Centers for disease control and prevention (CDC). Poglavlje 10: Human papillomavirus. In: Epidemiology and Prevention of vaccine preventable diseases (The Pink book). 2012.
19. Cid-Arregui A. Therapeutic vaccines against human papillomavirus and cervical cancer. 2009, 3, 67-83.
20. Clifford G, Franceschi S, Diaz M. Poglavlje 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. 2006, 24 3, S26-34.
21. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. 2006, 107, 37-44.
22. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M. New technologies and procedures for cervical cancer screening. 2012, 30, 5, F107-16.
23. Čorušić A. i sur. Farmakoe ekonomska analiza isplativosti cijepljenja adolescentica Cervarix-om 2011, 20(1), 21–29
24. Day PM, Kines RC, Thompson CD. In Vivo Mechanisms of Vaccine-Induced Protection against HPV Infection. 2010, 8, 260-270.
25. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. 2012, 13, 607-615.
26. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. 2010, 11, 1048-1056.
27. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR. Classification of papillomaviruses. 2004, 324, 17-27.
28. Denny L, Sankaranarayanan R. Poglavlje 6: Secondary prevention of cervical cancer. 2006, 94, 1, S65-70.
29. Doorbar J, Quint W, Banks L et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. 2012, 30, 5, F55-70.
30. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. 2005, 32, 1, S7-15.
31. Franco EL, de Sanjose S, Broker TR. Human papillomavirus and cancer prevention: gaps in knowledge and prospects for research, policy, and advocacy. 2012, 30, 5, F175-82.
32. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. 2005, 23, 2388-2394.

33. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. 1999, 180, 1415-1423.
34. Gearhart P, Randall C, Buckley RM. Human Papillomavirus. 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/219110>, 2013.
35. Goldie SJ, Kohli M, Grima D. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. 2004, 96, 604-615.
36. Goncalves MA, Donadi EA. Immune cellular response to HPV: current concepts. 2004, 8, 1-9.
37. Hadžisejdić I, Grce M., Grahovac B: Humani papiloma virus i karcinom cerviksa 2010.: 112-113
38. Health Council of the Netherlands. Population screening for cervical cancer. 2011. Available at <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/population-screening-cervical-cancer>, 2013.
39. Jung WW, Chun T, Sul D. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. 2004, 42, 255-266
40. Kane MA, Serrano B, de Sanjose S. Implementation of human papillomavirus immunization in the developing world. 2012, 30, 5, F192-200.
41. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Poglavlje 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. 2006, 24, 3, S63-70.
42. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. 2007, 196, 1447-1454.
43. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Poglavlje 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. 2006, 24, 3, S35-41.
44. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL. Human papillomavirus vaccine introduction-the first five years. 2012, 30, 5, F139-48.
45. Massad LS, Einstein MH, Huh WK. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. 2013, 121, 829-846.
46. Molano M, Van den Brule A, Plummer M. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. 2003, 158, 486-494.

47. Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. 2011, 129, 691-701.
48. Moreno V, Bosch FX, Munoz N. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. 2002, 359, 1085-1092.
49. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. 2001, 285, 2995-3002.
50. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. 2012, 30, 5, F24-33.
51. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S. Poglavlje 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. 2006, 24, 3, S42-51.
52. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. 1998, 132, 277-284.
53. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. J Adolesc Health. 2005, 37, S3-9.
54. Moyer VA, On behalf of the US Preventive Services Task Force, (USPSTF). Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2012, 156, 880-891.
55. Munoz N, Mendez F, Posso H. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. 2004, 190, 2077-2087.
56. National Cancer Institute. Treatment options overview. 2012. Available at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/Patient/page4>, 2013.
57. National Cancer Institute. Understanding cervical changes: a health guide for women. 2009.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcervicalchanges/understandingcervicalchanges.pdf>, 2013.
58. National Health Services (NHS). Cervical screening programme, Annual review 2012. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/cervical-annual-review-2012.pdf>, 2013.

59. National Health Services (NHS): Cervical screening programme. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/>, 2013.
60. National Institute of Health. Medline plus dictionary: Definition of prophylactic. Available at <http://www.merriam-webster.com/medlineplus/prophylactic>, 2013.
61. Naylor M. Cutaneous human papillomavirus infections. 2000. <http://telemedicine.org/warts/cutmanhpv.htm>, 2013.
62. Richardson H, Kelsall G, Tellier P. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003, 12, 485-490.
63. Sankaranarayanan R, Ramani SW. Chapter 1 : Anatomical and pathological basis of visual inspection with acetic acid (VIA) and with Lugol's iodine (VILI). In: A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. IARC (International Agency for Research on Cancer); 2003.
64. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. 2012, 62, 147-172.
65. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. 2011, 103, 368-383.
66. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. 2012, 30, 5, F123-38.
67. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: Improving upon nature. 2008, 110, S1-10.
68. Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. 2001, 8, 209-220.
69. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Poglavlje 1 : An introduction to the anatomy of the uterine cervix. In: Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners manual. IARC (International Agency for Research on Cancer); 2003.
70. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Poglavlje 12: Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cryotherapy. In: Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners Manual. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003.
71. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Poglavlje 13: Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by loop electrosurgical excision procedure (LEEP). In: Colposcopy of Cervical

Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003.

72. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Poglavlje 2 : An introduction to cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003.

73. Smith JS, Lindsay L, Hoots B. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. 2007, 121, 621-632.

74. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. 2006, 24, 3, S106-13.

75. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses. 2012, 30, 5, F83-7.

76. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. 2006, 24, 1, S16-22.

77. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. 2008, 109, S15-21.

78. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. 2007, 60, 961-965.

79. Steben M, Jeronimo J, Wittet S. Upgrading public health programs for human papillomavirus prevention and control is possible in low- and middle-income countries. 2012, 30, 5, F183-91.

80. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. 2012, 30, 15, F71-82.

81. Tjalma WA, Van Waes TR, Van den Eeden LE. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. 2005, 19, 469-483.

82. Mayer G, Nyland J. Immunology-chapter 9: Cells involved in immune responses and antigen recognition. 2010. <http://pathmicro.med.sc.edu/bowers/immune%20cells.htm>, 2013.

83. Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. 2005, 192, 2099-2107.

84. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2011.

85. Villa LL, Costa RL, Petta CA. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. 2006, 95, 1459-1466.

86. Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G. Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda. 2011, 377, 209-218.
87. WHO. Comprehensive cervical cancer control., 2006.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdf, 2013.
88. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers. Summary Report 2010.
<http://www.hpvcentre.net/hpvpublications.php>, June 2013.
89. Wright TC, Bosch FX, Franco EL. Poglavlje 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. 2006, 24, 3, S251-61.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Humani papiloma virus (HPV) je virus koji često pogađa muškarce i žene diljem svijeta, a 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena zaraze se HPV-om u nekome trenutku svoga života. HPV je DNA virus sastavljen od proteina virusne kapside koja se sastoji se od 72 kapsomere. Svaka kapsomera sastoji se od pet pentamera. Svaki pentamer sastoji se od 5 trokutastih proteina. Najveće opterećenje bolešću povezuje se s karcinomom cerviksa. Utvrđeno je da je infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan uzročnik ne samo karcinoma cerviksa, nego i niza drugih karcinoma. Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa. Svake se godine diljem svijeta zabilježi približno 530 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa. Uglavnom je bolest mlađih žena, a najveća pojavnost je u dobi između 35 i 55 godina. U populaciji žena između 25. i 44. godine, karcinom cerviksa je po pojavnosti na drugom mjestu, odmah iza karcinoma dojke. Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa. Spolna aktivnost jedan je od glavnih faktora rizika za HPV infekciju. Mogući kofaktori (poput pušenja cigareta, pariteta i dugotrajne primjene oralnih kontraceptiva) mogu pridonijeti progresiji infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa. Primarna prevencija (npr. cijepljenje) usmjerena je na sprječavanje infekcije onkogenim tipom HPV-a, dok se sekundarnom prevencijom (npr. Papa testom, kolposkopijom) otkrivaju i liječe cervikalne abnormalnosti te nastoji spriječiti progresija bolesti. Karcinom cerviksa može se liječiti na različite načine, ali tri osnovne vrste liječenja su kirurško liječenje, radioterapija i kemoterapija.

Papa test je najčešća metoda probira koja se koristi za otkrivanje staničnih promjena na cerviksu. U Hrvatskoj je karcinom vrata maternice je zasigurno jedan od najpreventabilnijih sijela raka te svake godine obolijeva više od 300 žena godišnje, a umre ih 100. Trenutno su odobrena 3 cjepiva protiv HPV-a: Dvovalentno cjepivo (Cervarix, GSK Biologicals) četverovalentno cjepivo (Gardasil MSD) i deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9 MSD). Iako je dobro cijepiti se prije početka spolne aktivnosti ili što ranije na početku spolnog života, cijepljenje se preporuča i onima koji su spolno aktivni. Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovanih HPV-om iznose 50.513.880,98 kn.

SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) is a virus that often affects men and women around the world, 50-80% of the sexually active men and women get it at some point in their lives. HPV is a stable, DNA-based virus composed of viral capsid proteins that are recognised by the host immune system. The HPV viral capsid is composed of 72 capsomers, each capsomer is composed of five pentamers and each pentamer consists of 5 triangular proteins. The largest burden of disease is associated with cervical cancer. In addition to cervical cancer, infection with oncogenic HPV types has been identified as a necessary cause of a variety of other cancers.

Low-risk HPV types produce warts whereas the oncogenic HPV types cause precancerous lesions. Of the oncogenic types, HPV 16, 18, 45 and 31 are the 4 most common worldwide, accounting for approximately 80% of cervical cancers. Every year around the world recorded approximately 530 000 new cases of cervical cancer. It is mostly a disease of young women, and the incidence is highest between the ages of 35 and 55 years. The population of women between 25 and 44 years, cervical cancer is the incidence in second place, just behind breast cancer. Persistent infection with oncogenic HPV types is the necessary cause of cervical cancer.

Sexual activity is one of the main risk factors for HPV infection. Potential cofactors (such as cigarette smoking, parity and long-term oral contraceptive use) may contribute to the progression of oncogenic HPV infection to cervical cancer. Primary prevention (e.g. vaccination) focuses on preventing oncogenic HPV infection, whereas secondary prevention (e.g. Pap smear testing, colposcopy) detects and treats cervical abnormalities and aims to prevent disease progression. Cervical cancer can be treated in different ways, but the three basic types of treatment are surgery, radiation therapy and chemotherapy. The Pap test is the most common screening method used to detect cellular changes in the cervix. In Croatia, cervical cancer is certainly one of most prevalence types of cancer and each year are affected more than 300 women a year and killed 100 of them. Current, there are three licensed HPV vaccines: Bivalent vaccine (Cervarix, GSK Biologicals), a quadrivalent vaccine (Gardasil MSD) and 9-valent vaccine (Gardasil 9 MSD). Although is better vaccinated before the start of sexual activity or as early as possible at the beginning of sexual life, vaccination is also recommended for those who are sexually active. The total annual cost of treatment, screening and diagnosis of diseases caused by HPV amounts 50,513,880.98 kn.

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

EPIDEMIOLOGIJA I EKONOMSKI TROŠAK BOLESTI UZROKOVANIH HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM (HPV)

Boris Benčina

SAŽETAK

Humani papiloma virus (HPV) je virus koji često pogađa muškarce i žene diljem svijeta, a 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena zaraze se HPV om u nekom trenutku svoga života. HPV je DNA virus sastavljen od proteina virusne kapside koja se sastoji se od 72 kapsomere. Svaka kapsomera sastoji se od pet pentamera. Svaki pentamer sastoji se od 5 trokutastih proteina. Najveće opterećenje bolešću povezuje se s karcinomom cerviksa. Utvrđeno je da je infekcija onkogenim tipovima HPV a nužan uzročnik ne samo karcinoma cerviksa, nego i niza drugih karcinoma. Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa. Svake se godine diljem svijeta zabilježi približno 530 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa. Uglavnom je bolest mladih žena, a najveća pojavnost je u dobi između 35 i 55 godina. U populaciji žena između 25. i 44. godine, karcinom cerviksa je po pojavnosti na drugom mjestu, odmah iza karcinoma dojke. Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa. Spolna aktivnost jedan je od glavnih faktora rizika za HPV infekciju. Mogući kofaktori (poput pušenja cigareta, pariteta i dugotrajne primjene oralnih kontraceptiva) mogu pridonijeti progresiji infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa. Primarna prevencija (npr. cijepljenje) usmjerena je na sprječavanje infekcije onkogenim tipom HPV-a, dok se sekundarnom prevencijom (npr. Papa testom, kolposkopijom) otkrivaju i liječe cervikalne abnormalnosti te nastoji spriječiti progresija bolesti. Karcinom cerviksa može se liječiti na različite načine, ali tri osnovne vrste liječenja su kirurško liječenje, radioterapija i kemoterapija. Papa test je najčešća metoda probira koja se koristi za otkrivanje staničnih promjena na cerviksu. U Hrvatskoj je karcinom vrata maternice je zasigurno jedan od najpreventabilnijih sijela raka te svake godine obolijeva više od 300 žena godišnje, a umre ih 100. Trenutno su odobrena 3 cjepiva protiv HPV-a: Divalentno cjepivo (Cervarix, GSK Biologicals) četverovalentno cjepivo (Gardasil MSD) i deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9 MSD). Iako je dobro cijepiti se prije početka spolne aktivnosti ili što ranije na početku spolnog života, cijepljenje se preporuča i onima koji su spolno aktivni. Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovanih HPV-om iznose 50.513.880,98 kn.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 62 stranice, 26 slika, 7 tablica i 89 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: HPV, prevencija HPV-a, karcinom vrata maternice

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Marija Grdić Rajković, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2016.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

EPIDEMIOLOGY AND ECONOMIC COST OF DISEASES CAUSED BY THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)

Boris Benčina

SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) is a virus that often affects men and women around the world, 50-80% of the sexually active men and women get it at some point in their lives. HPV is a stable, DNA-based virus composed of viral capsid proteins that are recognised by the host immune system. The HPV viral capsid is composed of 72 capsomers, each capsomer is composed of five pentamers and each pentamer consists of 5 triangular proteins. The largest burden of disease is associated with cervical cancer. In addition to cervical cancer, infection with oncogenic HPV types has been identified as a necessary cause of a variety of other cancers. Low-risk HPV types produce warts whereas the oncogenic HPV types cause precancerous lesions. Of the oncogenic types, HPV 16, 18, 45 and 31 are the 4 most common worldwide, accounting for approximately 80% of cervical cancers. Every year around the world recorded approximately 530 000 new cases of cervical cancer. It is mostly a disease of young women, and the incidence is highest between the ages of 35 and 55 years. The population of women between 25 and 44 years, cervical cancer is the incidence in second place, just behind breast cancer. Persistent infection with oncogenic HPV types is the necessary cause of cervical cancer.

Sexual activity is one of the main risk factors for HPV infection. Potential cofactors (such as cigarette smoking, parity and long-term oral contraceptive use) may contribute to the progression of oncogenic HPV infection to cervical cancer. Primary prevention (e.g. vaccination) focuses on preventing oncogenic HPV infection, whereas secondary prevention (e.g. Pap smear testing, colposcopy) detects and treats cervical abnormalities and aims to prevent disease progression. Cervical cancer can be treated in different ways, but the three basic types of treatment are surgery, radiation therapy and chemotherapy. The Pap test is the most common screening method used to detect cellular changes in the cervix. In Croatia, cervical cancer is certainly one of most prevalence types of cancer and each year are affected more than 300 women a year and killed 100 of them. Current, there are three licensed HPV vaccines: Bivalent vaccine (Cervarix, GSK Biologicals), a quadrivalent vaccine (Gardasil MSD) and 9-valent vaccine (Gardasil 9 MSD). Although is better vaccinated before the start of sexual activity or as early as possible at the beginning of sexual life, vaccination is also recommended for those who are sexually active. The total annual cost of treatment, screening and diagnosis of diseases caused by HPV amounts 50,513,880.98 kn.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 62 pages, 27 figures, 7 tables and 89 references. Original is in Croatian language.

includes:

Keywords: HPV, HPV prevention, cervical cancer

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marija Grdić Rajković, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2016.